Aus dem
Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

QUANTITATIVE BEZIEHUNGEN ZWISCHEN MORPHOLOGISCHEN NIERENVERÄNDERUNGEN UND KLINISCHEN PARAMETERN BEI PLASMOCYTOMKRANKEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Dietrich Heinrich-Eckart Schlodder
aus Sonneberg/Thüringen

1983

Aus dem
Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

QUANTITATIVE BEZIEHUNGEN ZWISCHEN MORPHOLOGISCHEN NIERENVERÄNDERUNGEN UND KLINISCHEN PARAMETERN BEI PLASMOCYTOMKRANKEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Dietrich Heinrich-Eckart Schlodder
aus Sonneberg/Thüringen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. Dr. rer. nat. H. Ritter
1. Berichterstatter: Professor Dr. med. A. Bohle
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. K. Hayduk

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern
und meiner Frau Heilgard
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	EINLEITUNG	1
II	MATERIAL UND METHODE	3
	1. Auswertung der Krankenblätter	3
	2. Morphologische Auswertung	4
	3. Morphometrische Auswertung	5
	4. Morphologisch-klinische Korrelationen	5
III	ERGEBNISSE	8
	A) Häufigkeit histopathologischer Befunde	8
	B) Klinisch-morphologische Korrelationen	9
IV	DISKUSSION	14
	1. Bedeutung der interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie	14
	2. Bedeutung typischer Zylinder	19
	3. Bedeutung weiterer morphologischer Veränderungen	23
	4. Bedeutung der Bence-Jones-Proteinurie	25
V	ZUSAMMENFASSUNG	31
VI	LITERATURVERZEICHNIS	33
VII	ABBILDUNGEN	49
VIII	TABELLEN	66

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

Die Entwicklung eines Nierenversagens gehört zu den häufigsten Komplikationen bei Plasmocytom. In größeren Untersuchungsserien von jeweils über 100 Plasmocytompatienten wird die Häufigkeit der Niereninsuffizienz zwischen 37 und 88 Prozent angegeben (Cohen u. Rundles 1975; De Fronzo u. Mitarb. 1978; Kyle 1975; Martin 1972; Schubert 1974). In der Liste der Todesursachen steht die Urämie nach bakteriellen Infektionen an zweiter Stelle (Kyle 1975; Püschel u. Kunath 1977; Schubert 1974).

Während die Pathogenese des Nierenversagens bei Plasmocytom bis heute weitgehend ungeklärt ist, wurden die zugrundeliegenden morphologischen Nierenveränderungen von zahlreichen Autoren eingehend beschrieben. Als charakteristisch und nahezu pathognomonisch wird seit der Erstbeschreibung durch Thannhauser und Krauß (1920) mit großer Übereinstimmung das folgende histologische Bild angesehen: 1. Zahlreiche Zylinder von glasigem, "hartem", brüchigem, teilweise lamelliertem Aussehen, vorwiegend in den distalen Tubuli gelegen, meist in engem Kontakt mit mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp. 2. Atrophie des umliegenden Tubulusepithels. 3. Rundzellinfiltration und Fibrosierung des umliegenden interstitiellen Gewebes. Diese typische Kombination histologischer Befunde wird im allgemeinen mit dem Terminus "Myelomniere" (Sanchez u. Domz 1960) oder "Plasmocytomniere" (Randerath 1948; Zollinger 1966) bezeichnet, wobei dieser Begriff in letzter Zeit allein auf den Nachweis typischer Zylinder mit einer Riesenzellreaktion wechselnden Ausmaßes beschränkt wurde (Cohen u. Border 1980; Jones 1979).
Von mehreren Autoren wird allerdings betont, daß die typischen Riesenzellzylinder keineswegs regelmäßig bei Plasmocytomkranken nachweisbar sind, vielmehr ein buntes Bild verschiedener morphologischer Nierenveränderungen vor-

handen ist (De Fronzo u. Mitarb. 1978; Martin 1972; Randerath u. Bohle 1959; Schubert 1974; Zlotnick u. Rosenmann 1975). So stellt sich die Frage, welche Wertigkeit die einzelnen morphologischen Befunde für die Nierenfunktion besitzen. Dieser Frage wurde bislang teils spekulativ nachgegangen, teils wurde versucht, mit Hilfe semiquantitativer Methoden Nierenstruktur und -funktion zu korrelieren, wobei sich zum Teil widersprüchliche Ergebnisse zeigten (De Fronzo u. Mitarb. 1978; Martin 1972; Schubert 1974; Zinneman u. Mitarb. 1960).

In der vorliegenden Untersuchung soll geklärt werden, ob zwischen einzelnen, durch Morphometrie quantitativ erfaßbaren pathologischen Nierenbefunden und klinischen Daten - insbesondere der Serum-Kreatinin-Konzentration als Parameter der Nierenfunktion - statistisch signifikante Korrelationen bestehen. Damit sollen Hinweise auf die Wertigkeit dieser Befunde für die Nierenfunktion und möglicherweise auch auf die Genese der Niereninsuffizienz bei Plasmocytom gewonnen werden.

Material und Methode

Von 140 konsekutiven Plasmocytomfällen, die in den Jahren 1964 bis 1979 im Pathologischen Institut der Universität Tübingen untersucht wurden, konnten 102 Fälle (19 Biopsien und 83 Autopsien) ausgewertet werden, da sowohl histologische Schnittpräparate als auch klinische Informationen zur Verfügung standen.
Die Alters- und Geschlechtsverteilung im Untersuchungsgut ist Abbildung 1 zu entnehmen.
Abbildung 2 zeigt die Häufigkeit verschiedener Plasmocytomtypen - geordnet nach Klasse und Typ des von den Tumorzellen produzierten und durch Immunelektrophorese im Serum nachgewiesenen monoclonalen Immunglobulins (M-Protein) - im Untersuchungsgut: Das Vorliegen eines Bence-Jones-Plasmocytoms wurde angenommen, wenn Bence-Jones-Proteine (d.h. isolierte L-Ketten von Immunglobulinen) als einziges M-Protein nachweisbar waren. Bei den beiden Patienten mit IgM als M-Protein handelte es sich klinisch und morphologisch um ein typisches Plasmocytom, nicht um einen Morbus Waldenström. Bei den 15 unklassifizierten Fällen verlief die Krankheit so foudroyant, daß eine Immunelektrophorese nicht mehr durchgeführt werden konnte.

1.) Auswertung der Krankenblätter

Registriert wurden Alter und Geschlecht der Patienten, Typ der Proteinurie und Ergebnis der Immunelektrophorese im Serum und Urin. Um eine grobe Verlaufsbeobachtung zu ermöglichen, wurde von folgenden Parametern der initiale, präterminale (d.h. 8 - 14 Tage vor dem Tod) und terminale Wert (d.h. am Todestag oder höchstens 3 Tage zuvor) vermerkt:
- Serum-Kreatinin-Konzentration (Normalwert 0,5 - 1,3 mg/100 ml)

- Urinmenge (Normalwert 450 - 2500 ml/24 h)
- Spezifisches Gewicht (Normalwert 1012 - 1030 im 24 h-Urin).

Die Normalwerte beziehen sich auf die Standarts der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, aus der die Mehrzahl der untersuchten Patienten stammt.

2.) Morphologische Auswertung

Nierenbiopsie- oder Autopsiematerial wurde in vierprozentiger Formalinlösung bei pH 7,4 fixiert und in Paraffin eingebettet. 5 - 8µm dicke Schnitte wurden nach PAS, zum Teil auch nach Goldner-Trichrom eingefärbt und lichtmikroskopisch untersucht. Das Vorkommen der in Tabelle 1 aufgelisteten histopathologischen Befunde wurde jeweils registriert, und deren prozentuale Häufigkeit im Untersuchungsgut errechnet. Sofern sich bei den einzelnen Plasmocytomtypen unterschiedliche Häufigkeiten ergaben, wurde mit dem χ^2-Vierfeldertest (Sachs 1978) auf Signifikanz geprüft. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0{,}01$ angenommen.
Als Kriterien für das Vorliegen eines akuten Nierenversagens (ANV) wurden gewertet (Bohle u. Mitarb. 1976 und 1979 b; Schubert 1974):

1. Erweiterte Lumina der proximalen Tubuli mit abgeflachten Epithelien im Autopsiematerial bzw. geschwollene proximale Tubuluszellen bei normal weiten Lumina im Biopsiematerial,
2. herdförmige Tubulusnekrosen oder -regenerate,
3. herdförmige rundzellige Infiltrate in der juxtamedullären Region,
4. interstitielles Ödem,
5. Chromoproteinzylinder in distalen Nephronabschnitten,
6. stärkere herdförmige oder diffuse osmotische Nephrose,

3.) Morphometrische Auswertung

Von den 102 verfügbaren histologischen Schnittpräparaten eigneten sich 30 aufgrund fortgeschrittener autolytischer Veränderungen (Tubulusepithelien kernlos, ins Lumen abgestoßen, Interstitium deutlich ödematös verbreitert) nicht zur Vermessung. An den übrigen 72 Schnittpräparaten wurden am Reichert-Visopan-Projektionsmikroskop (Objektiv 10/0,2; Abbildungsmaßstab 125:1) mit Hilfe des Punktzählverfahrens (Weibel 1967) das relative interstitielle Volumen und das relative Zylindervolumen (relativ zur Nierenrinde!) bestimmt, wobei pro Fall 10 gleichmäßig über die Nierenrinde verteilte Projektionsfelder unter einem Raster von 1 cm ausgewertet wurden. Glomerula, Gefäße und auch im Interstitium liegende Kapillaren und optisch leere Räume wurden ausgespart, so daß das gemessene relative interstitielle Volumen ein gutes Maß für die interstitielle Fibrose darstellte.
Normalwerte wurden an 10 normalen Nierenautopsien Erwachsener bestimmt, sie betrugen für das Interstitium 5,71 - 9,67 Vol.%, für intratubuläre Zylinder 0 - 0,22 Vol. %.

Außerdem wurde an 14 Biopsien ohne Zeichen des ANV mit Hilfe eines Commodore-Computers Typ 2001 mit Digitizer "Summagraphics bit pad one" die mittlere Tubulusepithelfläche errechnet, indem bei 400facher Vergrößerung 10 periglomeruläre proximale Tubuli pro Schnitt gemessen wurden. Normalwerte wurden an 10 normalen Nierenbiopsien Erwachsener bestimmt, sie betrugen $7{,}9 \cdot 10^2$ - $9{,}9\ 10^2 \mu m^2$.

4.) Morphologisch-klinische Korrelationen

Zur Korrelation der gemessenen morphologischen Parameter mit der Serum-Kreatinin-Konzentration wurde das Untersuchungsgut in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Fälle ohne morphologische Zeichen des ANV.
Untergruppe 1a: Fälle mit wenigen bzw. keinen Zylindern (relatives Zylindervolumen $< 1,5$ %).
Untergruppe 1b: Fälle mit zahlreichen Zylindern (relatives Zylindervolumen $\geq 1,5$ %).
Gruppe 2: Fälle mit Zeichen des ANV.
In allen Gruppen wurde das relative interstitielle Volumen mit dem terminalen Kreatininwert korreliert, in Gruppe 2 auch mit dem präterminalen Kreatinin. Außerdem wurde in Gruppe 1 die mittlere Tubulusepithelfläche und in den Gruppen 1b und 2 das relative Zylindervolumen mit dem terminalen Kreatininwert korreliert. Regressionsgleichungen für lineare, parabolische und exponentiale Funktionen, der Korrelationskoeffizient r und die Irrtumswahrscheinlichkeit α (aus dem t-Test) wurden errechnet (Sachs 1978). Als Signifikanzniveau galt $\alpha = 0,01$.
Ergänzend wurde ein Vergleich der mittleren terminalen Kreatininwerte in Gruppe 1a und 1b durchgeführt, und der Unterschied mittels t-Test auf Signifikanz geprüft.

Um den Einfluß weiterer Faktoren zu untersuchen, wurden die Wertepaare der Gruppen 1 und 2 auf das Vorliegen bestimmter morphologischer Befunde wie Amyloidose, Nephrocalcinose, Plasmocytominfiltrate, auf den Nachweis einer Bence-Jones-Proteinurie und auf die Zugehörigkeit zu den verschiedenen Plasmocytomtypen hin analysiert. Durch Mittelwertvergleiche wurde geprüft, ob Unterschiede zwischen den Fällen mit und ohne Bence-Jones-Proteinurie im Hinblick auf Kreatininspiegel und morphometrisch ermittelte Daten bestehen. In Gruppe 2 wurden entsprechende Mittelwertvergleiche zwischen Fällen mit einmaligem terminalem und Fällen mit rezidiviertem ANV angestellt. Ein rezidiviertes ANV wurde angenommen, wenn dem terminalen klinisch und morphologisch dokumentierten Ereignis eine oder mehrere Episoden mit Oligo- oder Anurie, Isosthenurie und steilem Kreatininanstieg voranging, getrennt durch ein längeres Intervall normalisierter bzw. stabilisierter

Nierenfunktion.
Als Signifikanzniveau für den t-Test der Mittelwertvergleiche wurde stets $\alpha = 0{,}01$ angenommen.

Ergebnisse

A) Häufigkeit histopathologischer Befunde

1. Die histologische Befundung ergab ein buntes Bild verschiedenartiger morphologischer Veränderungen (Tabelle 1): Zylinder gehörten zwar zu den häufigsten Befunden (97% der Fälle); für die Plasmocytomniere typische "harte" oder lamellierte Zylinder (Abbildung 3 u. 4) waren freilich nur in 47 % vorhanden. In 33 % waren diese Zylinder von mehrkernigen Riesenzellen umlagert (Abbildung 4), in 9 % von polymorphkernigen Leukozyten.

Sehr häufig fand sich eine interstitielle Fibrose der Nierenrinde (79,5 %) (Abbildung 5), die meist mit einer Tubulusatrophie (65 %) einherging. Diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltrate (32 %) waren vorwiegend in fibrös verbreitertem Interstitium um zylinderhaltige Tubuli anzutreffen. Eine stärkere hyalintropfige Eiweißspeicherung in proximalen Tubulusepithelien fiel in 31 % der Fälle auf. Verkalkte Tubulusepithelien waren in 26 % nachweisbar, jedoch stets in geringer Ausdehnung, fleckförmig über den Schnitt verteilt. Häufig sah man auch Zeichen eines akuten Nierenversagens (32 %) (Abbildung 6), meist mit lymphoplasmazellulären Infiltraten an der Rinden-Mark-Grenze, teilweise mit Zeichen der osmotischen Nephrose, teils mit Chromoproteinzylindern in distalen Nephronabschnitten.

Relativ seltene Befunde waren: Infiltrate atypischer Plasmazellen im Rahmen einer extraossären Ausbreitung des Plasmocytoms (15 %), dichte granulocytäre Infiltrate (6 %), kristallartige Ausfällungen im Tubuluslumen (16 %), in einem Fall mit ausgeprägter Riesenzellreaktion, Amyloidablagerungen (10 %), glomeruläre Noduli ohne klinischen Nachweis eines Diabetes mellitus (4 %).

2. Manche morphologischen Befunde zeigten in den einzelnen Plasmocytomklassen eine sehr unterschiedliche Häufigkeit (Tabelle 1): "Harte" bzw. lamellierte Zylinder, mehrkernige Riesenzellen um Zylinder, eine diffuse interstitielle Fibrose, ausgedehnte Tubulusatrophien und diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltrate waren bei Bence-Jones-Plasmocytomen signifikant häufiger nachweisbar als bei IgG-Plasmocytomen. Die Häufigkeit dieser Befunde bei IgA-Plasmocytom lag zwischen beiden Extremen, die Häufigkeit bei unklassifizierten Fällen entsprach in etwa der bei Bence-Jones-Plasmocytomen.

B) Klinisch-morphologische Korrelationen

1. Bei Fällen ohne Zeichen des ANV (Gruppe 1) bestand eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen relativem interstitiellen Volumen und terminalem Serum-Kreatinin-Spiegel, die am besten durch eine exponentiale Funktion dargestellt wird ($r = 0{,}767$, $\alpha < 0{,}0001$) (Abbildung 8, Tabelle 2). Dabei fällt auf, daß einige Wertepaare stark von der errechneten Regressionskurve abwi chen und einen wesentlich höheren Kreatininspiegel zeigten, als es der Schwere der interstitiellen Fibrose entsprach. Hierbei handelte es sich stets um Fälle mit zahlreichen Zylindern (rel. Zyl.vol. $\geq 1{,}5$ %).
Daneben ließ sich in Gruppe 1 eine signifikante negative Korrelation zwischen der mittleren Tubulusepithelfläche und dem terminalen Serum-Kreatininwert nachweisen, am besten darstellbar durch eine exponentiale Funktion ($r = -0{,}687$, $\alpha < 0{,}01$) (Abbildung 9, Tabelle 2). Auch hier wiesen einige zylinderreiche Fälle einen deutlich höheren Kreatininspiegel auf, als es dem Ausmaß der Tubulusatrophie entsprach.

2. Wertete man nur die Fälle mit wenigen bzw. keinen Zylindern (rel. Zyl.vol. $< 1{,}5$ %, Untergruppe 1a), so ergab sich eine hochsignifikante positive Korrelation

zwischen relativem interstitiellen Volumen und terminalem Serum-Kreatinin ($r = 0{,}872$, $\alpha < 0{,}0001$) (Abbildung 10, Tabelle 2), wobei keine stärkeren Abweicher erkennbar waren.
Die morphologische Analyse dieser Fälle (Abbildung 10) zeigte neben einer interstitiellen Fibrose wechselnden Ausmaßes ein heterogenes Bild: Bedeutende, mit der Grundkrankheit zusammenhängende Befunde waren Riesenzellzylinder in geringer Anzahl (3 x), Amyloidose (2 x), lobuläre Glomerulonephritis (1 x), Plasmocytominfiltrate (4 x), Nephrocalcinose (5 x). In 2 Fällen ging anamnestisch ein ANV voraus. In keinem direkten Zusammenhang mit der Grundkrankheit standen benigne Nephrosklerose (11 x), akute eitrige interstitielle Nephritis (1 x) und Analgetika-Nephropathie (1 x). All diese Fälle wiesen nur dann erhöhte Kreatininspiegel auf, wenn sie mit einer entsprechenden interstitiellen Fibrose einhergingen!

3. Bei alleiniger Wertung der Fälle mit zahlreichen Zylindern (rel.Zyl.vol. $\geq 1{,}5$ %, Untergruppe 1b) resultierte eine bei parabolischer Darstellung (log/log) soeben noch signifikante positive Korrelation zwischen interstitieller Fibrose und Serum-Kreatinin ($r = 0{,}589$, $\alpha < 0{,}01$) (Abbildung 11, Tabelle 2). Diese Kurve verlief erheblich steiler als die entsprechende Kurve in Gruppe 1a.
Entsprechend war die mittlere terminale Kreatinin-Konzentration bei den 19 zylinderreichen Fällen signifikant höher als bei den 28 zylinderarmen Nieren ($t = 5{,}63$; $\alpha < 0{,}0001$) (Abbildung 12). Der Einfluß zahlreicher Zylinder auf die Nierenfunktion wird noch verdeutlicht durch eine signifikante positive Korrelation zwischen relativem Zylindervolumen und Serum-Kreatinin ($r = 0{,}709$; $\alpha < 0{,}001$) (Abbildung 13, Tabelle 2) in Gruppe 1b .

Die morphologische Analyse der Fälle mit zahlreichen Zylindern ergab, daß es sich stets um typische "Plasmocytomnieren" handelte (Abbildung 11 und 13): In jedem

der Fälle besaß die überwiegende Mehrzahl der Zylinder scharf begrenzte Konturen mit zum Teil lamellenförmiger Schichtung. In 17 Fällen waren die Zylinder von mehrkernigen Riesenzellen, in den restlichen 2 Fällen von Granulocyten umlagert. In 8 Fällen ließ sich anamnestisch ein 1,5 - 12 Monate zurückliegendes ANV eruieren, diese Fälle boten das Bild einer ausgeprägten interstitiellen Fibrose. Weitere Befunde waren interstitielle Rundzellinfiltrate (11 x), Plasmocytominfiltrate (5 x), Nephrocalcinose (5 x), benigne Nephrosklerose (3 x), Amyloidose und lobuläre Glomerulonephritis (je 2 x).

4. Abbildung 14 zeigt die Verteilung der Fälle ohne ANV auf die verschiedenen Plasmocytomtypen: Im Normbereich lagen nur IgG- und IgA-Plasmocytome. Im Bereich erhöhter Retentionswerte fanden sich Plasmocytome aller Immunglobulin-Klassen, wobei jedoch der hohe Anteil an unklassifizierten und an Bence-Jones-(BJ)Plasmocytomen auffällt: diese waren stets mit einer deutlichen interstitiellen Fibrose verbunden.

Aus Abbildung 15 sind Zusammenhänge zwischen BJ-Proteinurie, Nierenfunktion und interstitieller Fibrose zu entnehmen: In 15 % der Fälle war eine BJ-Proteinurie sicher ausgeschlossen, die Retentionswerte waren normal oder geringfügig erhöht. In 50 % war eine BJ-Proteinurie erwiesen; die Mehrzahl dieser Fälle war niereninsuffizient, einige zeigten aber auch normale Nierenfunktion. Mittelwertvergleiche machen deutlich, daß Fälle mit nachgewiesener BJ-Proteinurie signifikant höhere Kreatininwerte und signifikant stärkere Zylinderbildung und interstitielle Fibrose aufweisen als Fälle ohne BJ-Proteinurie (Tabelle 3). Obwohl es den Anschein hat, daß Fälle mit einer BJ-Proteinurie vom lambda-Typ mit höheren Kreatininwerten und breiterem Interstitium einhergehen als solche mit kappa-BJ-Proteinurie, sind diese Unterschiede nicht signifikant (Tabelle 3).

5. Von den 32 Fällen mit Zeichen des ANV (Gruppe 2) stand 20 mal der terminale, 14 mal der präterminale Kreatininwert zur Verfügung. Während zwischen relativem interstitiellem Volumen und terminalem Kreatinin keine Abhängigkeit erwartet werden konnte, korrelierte das relative interstitielle Volumen hochsignifikant mit dem präterminalen Kreatininspiegel ($r = 0{,}923$; $\alpha < 0{,}0001$) (Abbildung 16, Tabelle 2). Die sich ergebende parabolische Funktion war im Verlauf fast identisch mit der Regressionskurve in Abbildung 10, die die Beziehung zwischen interstitieller Fibrose und Kreatinin in Gruppe 1a beschreibt.
In Abbildung 16 ist außerdem eingetragen, welche Wertepaare klinisch einem rezidiviertem ANV und welche einem einmaligen terminalen ANV entsprechen. Im Gegensatz zu Fällen mit terminalem ANV wiesen rezidivierte ANV in großer Mehrzahl ein deutlich verbreitertes Interstitium auf. Ein Mittelwertvergleich zeigt, daß dieser Unterschied signifikant ist (Tabelle 4).
Auffällig ist, daß nur in 5 Fällen mit ANV das Bild einer Plasmocytomniere mit zahlreichen typischen Zylindern vorlag. Typische Zylinder in kleiner Zahl fanden sich in weiteren 5 Nieren. 4 Fälle wiesen keinerlei Zylinderbildung auf. Zwischen relativem Zylindervolumen und terminalem Kreatininspiegel bestand keine Korrelation ($r = 0{,}379$; $\alpha > 0{,}05$) (Tabelle 2).
Neben den Zeichen des ANV konnten je drei mal eine Amyloidose, eine Nephrocalcinose und Plasmocytominfiltrate diagnostiziert werden. Eine Niere zeigte eine lobuläre Glomerulonephritis.

In Abbildung 17 sind die Fälle der Gruppe 2 nach Plasmocytomtypen aufgeschlüsselt: Mit Ausnahme von IgM- und asekretorischen Plasmocytomen sind alle Typen vertreten, wesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Typen sind nicht erkennbar.
Zwölf der 25 Fälle hatten eine BJ-Proteinurie, sieben eine nicht näher untersuchte Proteinurie. In sechs Fällen konnte

eine BJ-Proteinurie sicher ausgeschlossen werden. Unter den Nieren mit starker Verbreiterung des Interstitiums von mehr als 20 Vol% dominierten Fälle mit einer lambda-BJ-Proteinurie; signifikante Unterschiede waren jedoch nicht zu erheben (Tabelle 3).

6. **Fälle mit Amyloidose**, lobulärer Glomerulonephritis, Nephrocalcinose oder Plasmocytominfiltraten in der Niere wiesen nur dann erhöhte Kreatininspiegel auf, wenn sie mit einer stärkeren interstitiellen Fibrose oder mit einem ANV verbunden waren (Abbildungen 10,11 und 17). Mittelwertvergleiche machten deutlich, daß zwischen den Fällen mit Nephrocalcinose bzw. Plasmocytominfiltraten und Fällen ohne diese Veränderungen im Hinblick auf die Serum-Kreatinin-Konzentration kein wesentlicher Unterschied bestand (Tabelle 5). Bei Amyloidose und lobulärer Glomerulonephritis konnte wegen der geringen Fallzahl kein entsprechender Vergleich durchgeführt werden.

Diskussion

1. Bedeutung der interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie

Auf der Suche nach dem morphologischen Korrelat der Niereninsuffizienz bei Plasmocytom wurde der interstitiellen Fibrose bisher zu wenig Bedeutung beigemessen. Sie wird zwar von zahlreichen Autoren erwähnt, doch nur als Begleiterscheinung der durch zahlreiche Zylinder mit Riesenzellreaktion gekennzeichneten "Plasmocytomniere" (Abrahams u. Mitarb. 1966; Apitz 1940; De Fronzo u. Mitarb. 1978; Koss u. Mitarb. 1976; Mc Mahon u. Magnus-Levy 1936; Meadows 1978; Walker u. Solez 1979; Zollinger 1966). Nur Schubert (1974) und Martin (1972) hoben die Fibrosierung des Interstitiums als häufigen Befund bei Plasmocytom besonders hervor.
In unserem Utersuchungsgut war eine interstitielle Fibrose neben Zylindern der häufigste pathologische Nierenbefund. Während die typischen Zylinder in vielen Fällen fehlten, war sie fast regelmäßig nachweisbar. Ihre Bedeutung für die Nierenfunktion bei Plasmocytom wird noch verdeutlicht durch eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen relativem interstitiellen Volumen und Serum-Kreatininspiegel, wie sie in den letzten Jahren bereits für zahlreiche glomeruläre, vaskuläre und interstitielle Nierenerkrankungen nachgewiesen wurde (Bohle u. Mitarb. 1977a, b, c u. 1979a; Fischbach u. Mitarb. 1977; Grund u. Mitarb. 1978; Jepsen u. Mortensen 1979; Mackensen-Haen u. Mitarb. 1977 u. 1979a, b). In Bestätigung früherer Untersuchungen (Bohle u. Mitarb. 1977b) war bei Fällen mit Zeichen eines akuten Nierenversagens (ANV) keine entsprechende Korrelation vorhanden. Nur wenn man das interstitielle Volumen mit dem präterminalen Kreatininwert (8 - 14 Tage vor Beginn der terminalen Oligo- bzw. Anurie gemessen) in Beziehung setzte, ergab sich auch in diesen

Fällen eine hochsignifikante Korrelation.
Somit läßt sich nun auch bei Plasmocytompatienten aus dem Grad der interstitiellen Fibrose in Biopsien und Keilexcisionen ein ungefährer Rückschluß auf die Nierenfunktion ziehen, wenn keine Zeichen eines ANV vorhanden sind. In jedem Fall lassen sich wichtige Hinweise auf die Prognose gewinnen, da jede Fibrose einen irreparablen Zustand darstellt.
Über einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen interstitieller Fibrose und Niereninsuffizienz wurden verschiedene Hypothesen entwickelt: Die eine besagt, daß durch Schrumpfung kollagener Fasern die Querschnittsfläche des postglomerulären Gefäßnetzes eingeengt werde, woraus ein verlangsamter Blutfluß in der Nierenrinde (renal plasma flow = RPF) und eine herabgesetzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) resultiere (Bohle u. Mitarb. 1977 a, b, c u. 1979 a). Diese Hypothese wird gestützt durch die Angaben von De Fronzo u. Mitarb. (1973), die bei Plasmocytompatienten mit starker BJ-Proteinurie die PAH-Clearance (als Ausdruck des RPF) noch stärker vermindert fanden als die Kreatinin-Clearance (als Ausdruck der GFR), sowie von Goldman u. Mitarb. (1952), nach denen eine parallele Reduktion von RPF, GFR und tubulärer Exkretionsmasse (Tm_{PAH}) besteht.
Eine weitere Hypothese gründet auf der Erkenntnis der Allgemeinen Pathologie, daß durch die Fibrosierung der Transitstrecken zwischen Blutkapillaren und Organzellen die Diffusion für alle Stoffe aus der Kapillare zu den Zellen und umgekehrt erschwert wird: Die Mangelernährung der Tubulusepithelien führe zur Atrophie, diese wiederum zu einer verminderten Natrium-Reabsorption, zu einer erhöhten Natrium-Konzentration an der Macula densa und über den tubulo-glomerulären Feedback (Thurau u. Schnermann 1965; Mason 1976) zu einer Verminderung der GFR. Für diese Hypothese spricht, daß der Befund einer interstitiellen Fibrose gewöhnlich mit dem

einer Tubulusatrophie kombiniert ist (Bohle u. Mitarb. 1977c; Grund u. Mitarb. 1978; Mackensen-Haen u. Mitarb. in press). Auch bei Plasmocytom wird das häufige Vorkommen einer Tubulusatrophie von zahlreichen Autoren betont, ohne daß der Grad der Atrophie gemessen worden wäre (Abrahams u. Mitarb. 1966; Schubert 1974; Zlotnick u. Rosenmann 1975; Zollinger 1966). Nach Ansicht von De Fronzo u. Mitarb. (1978), Levi u. Mitarb. (1968) und Zinneman u. Mitarb. (1960) korreliert das Ausmaß der eindrucksmäßigen Tubulusatrophie von allen morphologischen Veränderungen am besten mit der Schwere der Niereninsuffizienz. Die parallele Reduktion von GFR und Tm_{PAH} (Goldman u. Mitarb. 1952; Myhre u. Brodwall 1957) und die verminderte Phenolrotausscheidung (Moeller 1955) in Nierenfunktionsstudien bei Plasmocytom sind eine weitere Stütze für die oben genannte Hypothese.

In unserem eigenen Untersuchungsgut war eine Tubulusatrophie in 65 % der Fälle eindrucksmäßig erfaßbar. Bei den 14 Biopsiefällen, bei denen eine Tubulometrie durchgeführt werden konnte, bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen Tubulusepithelfläche und Kreatininspiegel. Man kann annehmen, daß bei entsprechend hoher Fallzahl ein ähnlich hohes Signifikanzniveau erreichbar ist wie bei der Korrelation zwischen Interstitium und Kreatinin.-Natürlich ist auch der umgekehrte Weg denkbar: Schwere tubuläre Defekte könnten zur interstitiellen Fibrose führen. Dafür sprechen Verlaufsbeobachtungen in tierexperimentellen Modellen der Plasmocytomniere, die das Auftreten schwerer degenerativer Tubulusepithelläsionen 2 bis 4 Wochen vor Eintritt einer interstitiellen Fibrosierung dokumentierten (Koss u. Mitarb. 1976; Mc Mahon u. Magnus-Levy 1936). Dafür spricht ferner die Tatsache, daß sich eine diffuse interstitielle Fibrose durch Organisation eines interstitiellen Ödems nach langanhaltendem oder rezidivierendem ANV entwickeln kann (Bohle u. Mitarb. 1976 u. 1979b; Helmchen u. Thurau 1978). Bei Plasmocytomkranken wurde ein ANV in den letzten Jahren von klinischer Seite

in zunehmender Häufigkeit diagnostiziert, wobei Hypercalcämie, intravenöse Pyelografie, Exsikkose (in Verbindung mit BJ-Proteinurie), Hyperurikämie und nephrotoxische Antibiotika als häufigste Ursachen genannt werden (Clyne u. Mitarb. 1979b; Cohen u. Rundles 1975; De Fronzo u. Mitarb. 1975; Morales u. Mitarb. 1978; Rees u. Waugh 1965). Schubert (1974) fand in einem Untersuchungsgut von 170 Plasmocytompatienten (vorwiegend Obduktionsfälle) in 38 % morphologische Zeichen des ANV und nahm an, daß klinisch meist unbemerkte, wiederholte tubuläre Funktionsstörungen von der Art des ANV letztendlich eine interstitielle Fibrose induzieren und somit für die Entstehung der Niereninsuffizienz bei Plasmocytom verantwortlich sind. In weitgehender Übereinstimmung mit Schubert (1974) wurde in der vorliegenden Untersuchung in 32 % der Fälle ein ANV festgestellt, zudem fanden sich klinische Angaben über ein vorausgegangenes akutes oligo- bzw. anurisches Ereignis mit steilem Kreatininanstieg in weiteren 10 Fällen. Die Bedeutung rezidivierender ANV für die Entstehung einer interstitiellen Fibrose - und damit einer persistierenden Niereninsuffizienz - wird durch unseren Befund verdeutlicht, daß Nieren mit rezidiviertem ANV ein signifikant breiteres Interstitium zeigten als solche mit einmaligem terminalem ANV.

Ein interstitielles Ödem mit nachfolgender Fibrosierung könnte aber auch durch eine entzündlich oder immunologisch bedingte Schrankenstörung im Bereich der tubulären und endothelialen Basalmembranen verursacht sein: An tierexperimentellen Modellen wie auch an verschiedenen menschlichen Erkrankungen ist hinreichend bewiesen worden, daß Auto-Antikörper gegen tubuläre Basalmembranbestandteile oder Ablagerungen von Immunkomplexen entlang der tubulären Basalmembran zu tubulären und interstitiellen Veränderungen führen können. Das dabei im Tierexperiment beobachtete morphologische Bild zeigt dichte monocytäre und granulocytäre interstitielle Infiltrate, später das

Auftreten vielkerniger Riesenzellen und schließlich eine schwere interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (Andres u. Cluskey 1975) - im Ganzen ein der Plasmocytomniere recht ähnliches Bild.
Immunologische Vorgänge bei Plasmocytom sind freilich noch wenig erforscht. Die von Plasmocytomzellen produzierten monoclonalen Immunglobuline besitzen zwar eine Antikörper-Aktivität (Osterland u. Espinoza 1975) und können in seltenen Fällen auch Immunkomplexe bilden, die sich entlang der glomerulären Basalmembranen ablagern und eine Glomerulonephritis hervorrufen können (Beaufils u. Morel-Maroger 1978; Dhar u. Mitarb. 1977; Tange u. Mitarb. 1978). An tubulären Basalmembranen sind jedoch bisher nur Ablagerungen von L-Ketten, nicht von intakten Immunglobulinen und Komplement beschrieben (Mc Kenzie u. Mitarb. 1968; Morel-Maroger u. Mitarb. 1979; Randall u. Mitarb. 1976; Silva u. Mitarb. 1980). Ob auch isolierte L-Ketten immunologische Reaktionen auslösen können, ist nicht sicher bekannt; doch gibt es Hinweise, daß Dimere von L-Ketten ähnlich intakten Immunglobulinen Antikörper-Aktivität entfalten können (Solomon 1976). Jedenfalls ist der Charakter der interstitiellen Infiltrate bei Plasmocytom durchaus mit einer immunologischen Reaktion vom verzögerten Typ vereinbar. Cohen und Border (1980) postulierten eine zellgebundene immunologische Reaktion entweder auf BJ-Proteine oder auf Antigene, die bei Tubulusdegeneration freigesetzt werden. Das elektronenmikroskopische Äquivalent einer tubulären Schrankenstörung sahen die Autoren in häufigen tubulären Basalmembranrupturen, vorwiegend in der Umgebung typischer Zylinder, so daß eine direkte Verbindung zwischen Tubuluslumen und Interstitium entstand. Viele intratubuläre Riesenzellen enthielten Basalmembran-Segmente in peripheren Zellanteilen, wie auch bei experimenteller Anti-TBM-Erkrankung nachgewiesen, und standen durch Ausläufer in direktem Kontakt mit interstitiellem Kollagen.

Es erscheint somit durchaus als möglich, daß die Fibro-

sierung des Interstitiums erst sekundär auf eine primäre Tubulusepithelläsion mit Schrankenstörung der tubulären Basalmembran folgt. Dennoch bleibt sie von großer Bedeutung, da sie als irreversibles Ereignis die Nierenfunktion bleibend beeinträchtigt, während Veränderungen der Tubulusepithelien durch die Möglichkeit der Regeneration prinzipiell reversibel sind. Daneben bleibt sie ein wichtiges diagnostisches Kriterium, denn sie kann bei der Beurteilung eines histologischen Schnittpräparates schneller optisch erfaßt und abgeschätzt werden als die komplexeren tubulären Läsionen und kann mit Hilfe der Punktzählmethode auch einfacher und exakter quantifiziert werden.

2. Bedeutung typischer Zylinder

Viele Autoren sahen in der Obstruktion des tubulären Systems durch Eiweißzylinder die Hauptursache der Niereninsuffizienz bei Plasmocytom (Apitz 1940; Bell 1933; Cohen u. Border 1980; Forbus u. Mitarb. 1935; Mc Intire u. Potter 1964; Martinez-Maldonado 1976; Meadows 1978; Roth u. Mitarb. 1977). Martin (1972) und Koss u. Mitarb. (1976) berichten über positive Korrelationen zwischen semiquantitativ erfaßtem Ausmaß der Zylinderbildung und Höhe der Retentionswerte im Serum. Dagegen konnten Clyne u. Mitarb. (1979), De Fronzo u. Mitarb. (1978), Levi u. Mitarb. (1968) und Zinneman u. Mitarb. (1960) keine klare Beziehung zwischen Zylinderbildung und Niereninsuffizienz feststellen, da zwar alle Fälle mit zahlreichen Zylindern urämisch waren, umgekehrt aber nicht alle insuffizienten Nieren Zylinder aufwiesen.

Diese Tatsache wurde auch in unserem Untersuchungsgut deutlich: Nur in knapp 50 % der Fälle mit erhöhtem Kreatininspiegel fanden sich zahlreiche typische Zylinder. Wo sie aber vorhanden waren, schienen sie einen deutlichen Einfluß auf die Nierenfunktion auszuüben, da die gemessenen Kreatininwerte im Serum meist merklich höher waren, als

es dem Grad der interstitiellen Fibrose entsprach. Daneben bestand in diesen Fällen eine signifikante Korrelation zwischen dem relativen Zylindervolumen und der Serum-Kreatinin-Konzentration.

Auf Grund dieser Befunde scheinen Zylinder bei Plasmocytom zwar keinen obligaten, wohl aber einen deutlich aggravierenden Faktor für das Nierenversagen darzustellen, wie schon bei Brod (1973) und Bryan und Healy (1968) vermutet. Diese Sicht wird unterstützt durch den morphologischen Aspekt, den typische Zylinder bieten (Abbildung 3 und 4): Dichtgelagertes Material füllt das Tubuluslumen fast vollständig aus ; die entzündliche Fremdkörperreaktion und die oft jahresringähnliche Lamellierung der Zylinder verdeutlichen deren längere Entstehungszeit und stationären Charakter. Daß in einem durch solche Zylinder blockierten Nephron kein Harn mehr fließen kann, ist offenkundig. Mindestens zeitweise scheinen deshalb die typischen Zylinder als (wahrscheinlich sekundäres) mechanisches Hindernis wirksam zu sein.
In diese Richtung weisen auch Beobachtungen von De Fronzo u. Mitarb. (1975) bei Plasmocytomkranken mit ANV: Fälle ohne Besserung der Nierenfunktion zeigten extensive Zylinderbildung, Fälle mit reversiblem ANV mehrheitlich keine Zylinder. Auch unter unseren 24 morphometrisch ausgewerteten Fällen mit ANV fanden sich fünf mit zahlreichen Zylindern; diese gingen mit einem merklich breiteren Interstitium einher als die zylinderarmen Fälle (Abbildung 16), was ebenfalls auf eine schlechtere Prognose im Hinblick auf die Wiederherstellung der Nierenfunktion deutet. Die Tatsache, daß 15 unserer Nieren mit ANV nur geringgradige Zylinderbildung und 4 Nieren überhaupt keine Zylinder aufwiesen, sowie das Fehlen einer Korrelation zwischen relativem Zylindervolumen und Kreatininspiegel bei ANV müssen wohl so interpretiert werden, daß eine Obstruktion durch Zylinder für die Entstehung eines ANV entgegen einer weitverbreiteten Ansicht keine Rolle spielt.

In Bestätigung früherer Arbeiten (Bell 1933; Martin 1972; Morel-Maroger u. Mitarb. 1979; Zinneman u. Mitarb. 1960) war auch in unserem Untersuchungsgut eine enge Korrelation zwischen Zylinderbildung und dem Nachweis einer BJ-Proteinurie vorhanden. Factor u. Mitarb. (1978) sowie Mc Kenzie u. Mitarb. (1968) äußerten indessen Zweifel an der Identität der Zylinder mit BJ-Protein-Präzipitaten, da sie mittels Immunfluoreszenz keine L-Ketten in Zylindern nachweisen konnten. Andere vermochten zwar L-Ketten zu identifizieren, daneben aber auch Albumin, intakte Immunglobuline, Tamm-Horsfall-Mucoprotein und Fibrinogen (Cohen u. Border 1980; Levi u. Mitarb. 1968). Diese zum Teil widersprüchlichen Angaben lassen sich durch qualitative Veränderungen der Zylinder im zeitlichen Verlauf erklären, wie sie Koss u. Mitarb. (1976) im Tierexperiment dokumentiert haben: In den primären BJ-Eiweiß-Zylindern werden BJ-Proteine zunehmend abgebaut und durch Tamm-Horsfall-Mucoprotein ersetzt, bis schließlich kein BJ-Eiweiß mehr nachweisbar ist. Die Beimengung weiterer nieder - oder höhermolekularer Serumproteine kann stark variieren und hängt vom jeweils vorherrschenden Proteinurietyp ab.

Unabdingbare Voraussetzung für die Entstehung der BJ-Eiweißzylinder sind ausreichend hohe Konzentrationen an BJ-Protein im distalen Tubulus. Nach dem heutigen Stand des Wissens, der auf zahlreichen Radiojod-Turnover-Studien des L-Ketten-Metabolismus beruht (Jensen 1970; Miettinen u. Kekki 1967; Mogielnicki u. Mitarb. 1971; Solomon u. Mitarb. 1964; Strober u. Waldmann 1974; Waldmann u. Mitarb. 1972; Wochner u. Mitarb. 1967), werden die unter physiologischen Bedingungen nur in geringen Mengen anfallenden L-Ketten (wenige mg/die) im proximalen Tubulus fast vollständig reabsorbiert und katabolisiert. Viele Plasmocytome, besonders die malignere Form der BJ-Plasmocytome, sezernieren jedoch große Mengen freier L-Ketten (bis 60 g/die) (Solomon 1976), die wegen ihres geringen Molekulargewichtes das glomeruläre Filter ungehindert passieren und durch

Überschreiten der Transport- und Stoffwechselkapazität des proximalen Tubulus in größeren Mengen in den distalen Tubulus gelangen ("Overflow-Proteinurie", Hardwicke 1975). Bei hinzukommender Schädigung der proximalen Tubulusepithelzellen kann diese Menge noch um den Faktor 50 zunehmen (Strober u. Waldmann 1974), indem sich eine tubuläre Proteinurie auf die "Overflow-Proteinurie" aufpfropft.

Die ohnehin recht starke Neigung der L-Ketten zur spontanen Präzipitation oder Kristallisation (Brass 1943) wird noch durch folgende Faktoren gefördert:
1. Bildung von Dimeren oder sogar Polymeren im distalen Tubulus, besonders bei hoher Eiweißkonzentration im Urin (Martinez-Maldonado 1976; Rees u. Waugh 1965).
2. Ansäuerung des Urins, da die Löslichkeit der L-Ketten im sauren Milieu abnimmt, im Alkalischen dagegen steigt (Clyne u. Mitarb. 1979a; Putman u. Mitarb. 1959; Zinneman u. Mitarb. 1960).
3. Dehydratation mit resultierender erhöhter Salz- und Eiweißkonzentration im distalen Tubulus. Aus diesem Grunde betrachten zahlreiche Autoren die Zylinderbildung eher als sekundäres Ereignis bei funktionell bedingter Einschränkung der GFR (Beaufils u. Morel-Maroger 1978; Brass 1943; Brod 1973a; Bryan u. Healy 1968; Randerath 1948). Auch im Tierexperiment waren Zylinder nur bei hydropenischen, azidurischen Ratten durch BJ-Protein-Injektionen zu erzeugen (Clyne u. Mitarb. 1974, 1979 a u. b).

Eine Umlagerung der Zylinder durch mehrkernige Riesenzellen konnten wir nicht in allen Fällen beobachten; stattdessen sahen wir manchmal zahlreiche Granulocyten. Diesen Sachverhalt konnten Koss u. Mitarb. (1976) im Tierversuch klären, indem dort 3 - 5 Tage nach Bildung der Zylinder zuerst eine granulocytäre Reaktion, nach 14 Tagen dann die typische Riesenzellreaktion erfolgte. Silva u. Mitarb. (1980) kamen aufgrund von Mehrfachuntersuchungen beim Menschen zu einem entsprechenden Resultat. Factor u.

Mitarb. (1978) und Cohen und Border (1980) konnten in elektronenmikroskopischen Studien die Entstehung der mehrkernigen Riesenzellen aus eingewanderten interstitiellen Makrophagen demonstrieren. Durch die Resorptionstätigkeit der Riesenzellen können Zylinder nach und nach abgebaut werden, und der intratubuläre Flüssigkeitsstrom kann wieder in Gang kommen (Brass 1943; Bryan u. Healy 1963). Die intratubuläre Präzipitation von L-Ketten muß somit als ein grundsätzlich reversibles Ereignis angesehen werden, und es stellt sich die Frage, ob der fehlende Nachweis zahlreicher typischerZylinder bei manchen Plasmocytomkranken nicht dadurch bedingt ist, daß die Untersuchung zu einem Zeitpunkt erfolgte, wo die Mehrzahl der vorher vorhandenen Zylinder schon wieder abgebaut war.

Trotz dieser Möglichkeit des resorptiven Abbaus dürfen typische Zylinder bei der Korrelation von Nierenstruktur und -funktion bei Plasmocytom nicht vernachlässigt werden, da sie eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion zu bewirken scheinen. Auf jeden Fall stellen sie das morphologische Substrat eines völligen funktionellen Ausschlusses der betroffenen Nephrone dar (Beaufils u. Morel -Maroger 1978). Zudem ist das morphologische Bild der typischen Zylinder mit Riesenzellen, da nahezu pathognomonisch, von größter diagnostischer Bedeutung (Randerath u. Bohle 1959; Zollinger 1966).

3. Bedeutung weiterer morphologischer Veränderungen

Mit der Grundkrankheit in Zusammenhang stehen auch morphologische Befunde wie Nephrocalcinose (bedingt durch Hypercalcämie), Plasmocytominfiltrate der Niere, Amyloidose und Pyelonephritis. Von zahlreichen Autoren werden sie immer wieder als wesentliche Kofaktoren in der Genese des Nierenversagens bei Plasmocytom erwähnt (Cohen u. Rundles 1975; Jones 1979; Mc Kenzie u. Mitarb. 1968; Meadows 1978; Morel-Maroger u. Mitarb. 1979; Rees u. Waugh

1965; Walker u. Solez 1979).
In unserem Untersuchungsgut schienen diese Veränderungen per se keinen wesentlichen Einfluß auf die Nierenfunktion auszuüben. Nur wenn sie mit einer stärkeren interstitiellen Fibrose oder mit einem ANV einhergingen, war eine Kreatinin-Erhöhung feststellbar.
Eine Nephrocalcinose war zwar in 26 % unserer Fälle vorhanden, doch stets nur herdförmig, in einer für die Nierenfunktion belanglosen Ausdehung, entsprechend der Beschreibung von Zlotnick und Rosenmann (1975).
Auch Plasmocytominfiltrate zeigten nie ein großes Ausmaß. Dabei ist zu bedenken, daß selbst Nieren mit massiver leukämischer Infiltration erfahrungsgemäß eine normale Funktion besitzen (Bohle u. Thurau 1974).

Für die Amyloidose konnten Mackensen u. Mitarb. (1977) an Hand morphologischer Berechnungen klarstellen, daß nur die interstitielle Fibrose, nicht aber die Amyloidablagerung im Interstitium einen Einfluß auf den Kreatininspiegel ausübt. Die auffällige Häufung von Amyloidosefällen bei BJ-Plasmocytomen im Untersuchungsgut läßt sich aus der Tatsache erklären, daß das bei Plasmocytom fakultativ vorkommende Amyloid aus L-Ketten bzw. L-Ketten-Fragmenten (variable Region) gebildet wird (Epstein u. Mitarb. 1974; Glenner u. Mitarb. 1973; Jones 1976; White u. Mitarb. 1975).

Eine akute eitrige interstitielle Nephritis konnten wir nur in 6 % der Fälle sichern, was der von Schubert (1974) angegebenen Häufigkeit von 8,2 % ungefähr entspricht. Die wesentlich höheren Häufigkeitsangaben anderer Autoren (Martin 1972: 30 %; Morel-Maroger u. Mitarb. 1979: 33,3 %) erklären wir uns dadurch, daß die bei Plasmocytom häufigen lockeren Granulocytenansammlungen im Interstitium und um Zylinder, denen vorwiegend resorptive Aufgaben zufallen, vielfach als pyelonephritische Veränderungen gedeutet wurden.

In Bestätigung früherer Untersuchungen (Cohen u. Border 1980; De Fronzo u. Mitarb. 1978; Levi u. Mitarb. 1968; Martin 1972; Schubert 1974; Thannhäuser u. Krauß 1920; Zlotnick u. Rosenmann 1975) sahen wir glomeruläre Veränderungen selten. Nur Mallick u. Mitarb. (1978) stellten häufig glomeruläre Läsionen fest, doch setzte sich ihr Untersuchungsgut vorwiegend aus Patienten mit Nephrotischem Syndrom zusammen, das bei Plasmocytom eine Rarität darstellt und nur bei ausgedehnter Beteiligung der Glomerula auftritt (De Fronzo u. Mitarb. 1978; Morel-Maroger u. Mitarb. 1979). Die sogenannte lobuläre Glomerulonephritis, die ein der nodulären Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson ähnliches Bild bietet und durch mesangiale Ablagerung polymerisierter kappa-L-Ketten mit Gewebsreaktion im Sinne einer mesangialen Sklerose gekennzeichnet ist (Mallick u. Mitarb. 1978; Randall u. Mitarb. 1976), war bei uns auffallend häufig mit morphologischen Zeichen des ANV bzw. mit anamnestischen Angaben über ein vorausgegangenes ANV verbunden. Diese häufige Konstellation wird auch von anderen Autoren betont (Morales u. Mitarb. 1978; Silva u. Mitarb. 1980).

4. Bedeutung der Bence-Jones-Proteinurie

Schon zu Beginn dieses Jahrhunderts wurde die Komplikation des Nierenversagens bei Plasmocytom mit der Ausscheidung von BJ-Proteinen im Urin in Verbindung gebracht (von Decastello 1909; Thannhauser u. Krauß 1920). In vielen Untersuchungen konnte seitdem eine strenge Korrelation zwischen BJ-Proteinurie und Niereninsuffizienz dargelegt werden (De Fronzo u. Mitarb. 1975 u. 1978; Rees u. Waugh 1965; Zinneman u. Mitarb. 1960). Außerdem war bei IgD- und BJ-Plasmocytomen, die in 90 bzw. 100 % mit einer BJ-Proteinurie einhergehen, die Inzidenz eines Nierenversagens signifikant größer als bei den anderen Plasmocytomtypen (Fateh-Moghadam u. Lamerz 1974; Jancelewicz u. Mitarb. 1975; Pruzanski 1976; Shustik u. Mitarb. 1976). Bei erfolgreicher

Therapie der Grundkrankheit normalisierte sich häufig nach erheblicher Besserung oder völligem Verschwinden der BJ-Proteinurie auch die Nierenfunktion (Mellstedt u. Mitarb. 1979; Misiani u. Mitarb. 1979; von Schéele 1976).
Auch in unserem Untersuchungsgut war eine Korrelation zwischen BJ-Proteinurie und Niereninsuffizienz vorhanden: Fälle mit nachgewiesener BJ-Proteinurie zeigten signifikant höhere Kreatininwerte, stärkere interstitielle Fibrosierung und Zylinderbildung als Fälle ohne BJ-Protein-Ausscheidung. Entsprechend wiesen BJ-Plasmocytome mit praktisch obligater BJ-Proteinurie signifikant häufiger den Nierenbefund einer interstitiellen Fibrose, einer Tubulusatrophie und typischer Zylinder auf als IgG-Plasmocytome, die seltener und in geringeren Mengen freie L-Ketten synthetisieren. Im Hinblick auf die Nierenbeteiligung ist also ein deutlicher gradueller, jedoch kein prinzipieller Unterschied zwischen den verschiedenen Plasmocytomtypen feststellbar.

Viele Autoren betonen eine direkte "Nephrotoxizität" der BJ-Proteine und berufen sich dabei auf in-vitro-Versuche von Preuss u. Mitarb. (1967), die eine signifikante Abnahme bestimmter Aktivitäten des proximalen Tubulus wie PAH-Transport und Gluconeogenese nach Inkubation von Nierenrindenschnitten in BJ-Proteinlösung ermittelten. In weiteren Versuchen beobachteten Mc Geoch u. Mitarb. (1978) eine deutliche konzentrationsabhängige Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase-Aktivität durch L-Ketten in isolierten Plasmamembranen proximaler Tubuli. Dagegen konnte die gleiche Arbeitsgruppe i n v i v o an der isolierten perfundierten Rattenniere k e i n e Inhibition der Natrium-Rückresorption durch L-Ketten erreichen (Smith u. Mitarb. 1978). Die Autoren stellten zur Diskussion, daß L-Ketten im proximalen Tubulus in pinocytotischen Vesikeln angehäuft und durch proteolytische Enzyme katabolisiert werden könnten, so daß sie in vivo mit der ATPase in den Membranen des basalen Labyrinths nicht in ausreichender Menge in Kontakt treten, und der toxische Effekt sich viel-

leicht erst nach längerer Expositionsdauer ergebe.
Weitere Hinweise auf eine Nephrotoxizität sind die 24 in der Literatur beschriebenen Fälle eines - meist inkompletten - adulten Fanconi-Syndroms bei BJ-Proteinurie vom kappa-Typ. Dabei ging die proximale Tubulusfunktionsstörung der Entwicklung eines Plasmocytoms oder (seltener) einer primären systematisierten Amyloidose meist um mehrere Jahre voraus (Bergsagel u. Pruzanski 1975; De Fronzo u. Mitarb. 1978; Maldonado u. Mitarb. 1975; Mallick u. Mitarb. 1978; von Schéele 1976; Smithline u. Mitarb. 1976). Morphologisch wurden in den meisten Fällen neben milden degenerativen Tubulusveränderungen intratubuläre Kristalle in Phagolysomen nachgewiesen, wie sie Clyne u. Mitarb. (1974) durch kappa-BJ-Proteininjektionen auch im Tierexperiment erzeugen konnten. Mallick u. Mitarb. (1978) sahen die Ursache der tubulären Dysfunktion unter anderem in einer durch diese Kristalle hervorgerufenen mechanischen Schädigung der Zellstrukturen. Interessanter erscheint uns die Hypothese, daß dem Fanconi-Syndrom bei Plasmocytom eine Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase und der mitochondrialen ATP-Synthese durch hohe L-Ketten-Konzentrationen zugrunde liegt, analog der tierexperimentellen Erzeugung eines Fanconi-Syndroms durch Maleat- oder Cadmium-Injektionen (Gonick u. Mitarb. 1980).
Auch distale tubuläre Funktionsausfälle wie tubuläre Azidose und vor allem eine verminderte Urinkonzentrationsfähigkeit korrelieren eng mit einer BJ-Proteinurie (De-Fronzo u. Mitarb. 1978; Smithline u. Mitarb. 1976) und sind - im Gegensatz zum Fanconi-Syndrom - häufige Befunde bei Plasmocytompatienten.

Am deutlichsten vermochten bisher einzelne Tierexperimente die pathogenetische Bedeutung der BJ-Proteine hervorzuheben: Sowohl durch Injektion verschiedener hochgereinigter BJ-Proteine menschlichen Ursprungs in Ratten oder Mäuse (Clyne u. Mitarb. 1979 a u.b; Koss u. Mitarb. 1976; Mc Mahon u. Magnus-Levy 1936) als auch durch Verpflanzung über-

tragbarer Plasmazelltumoren auf Mäuse-Inzucht-Stämme (Coleman u. Mitarb. 1962; Fahey u. Potter 1959; Mc Intire u. Potter 1964) konnten der menschlichen Plasmocytomniere analoge Veränderungen hervorgerufen werden. Dabei fiel auf, daß nur durch Injektion großer BJ-Protein-Mengen (200 mg pro Maus) und dann auch nur mit ganz bestimmten BJ-Proteinen ein Effekt erzielt werden konnte (Koss u. Mitarb. 1976). Entsprechend war nur die Implantation ganz bestimmter Mäuse-Plasmocytome von Nierenveränderungen gefolgt (Mc Intire u. Potter 1964), und dies nur bei großer Tumorzellzahl mit entsprechend ausgeprägter BJ-Proteinurie (Fahey u. Potter 1959).

Diese Ergebnisse stimmen mit der klinischen Beobachtung überein, daß durchaus nicht alle Patienten mit BJ-Proteinurie niereninsuffizient waren, vielmehr zahlreiche Patienten jahrelang beachtliche Mengen BJ-Protein ausschieden bei stets normaler Nierenfunktion (Clyne u. Mitarb. 1979 a; Kyle 1975; Woodruff u. Sweet 1977). Auch in unserem Untersuchungsgut fanden sich acht Fälle mit nachgewiesener BJ-Proteinurie und bis zum Tod normalen Retentionswerten.- Auf der Suche nach besonderen "nephrotoxischen Eigenschaften" bestimmter BJ-Proteine wurde von einigen Untersuchern das größere Risiko bzw. die schlechtere Prognose einer Niereninsuffizienz bei einer BJ-Proteinurie vom lambda-Typ hervorgehoben (De Fronzo u. Mitarb. 1978; Clyne u. Mitarb. 1979 b; Mallick u. Mitarb. 1978). Dagegen handelte es sich bei den Fällen mit Fanconi-Syndrom stets um eine BJ-Proteinurie vom kappa-Typ (Maldonado u. Mitarb. 1975). In unserem Untersuchungsgut bestanden freilich keine signifikanten Unterschiede zwischen kappa- und lambda-BJ-Proteinurie, was Höhe des Kreatininspiegels, Stärke der interstitiellen Fibrose und Ausmaß der Zylinderbildung betraf. Demnach müßten noch andere Faktoren für die Nephrotoxizität bestimmter BJ-Proteine verantwortlich sein. Unterschiede im molekularen Aufbau, die zu veränderten physiko-chemischen und vielleicht auch immunologischen Eigenschaften führen, kämen in Betracht.

Besonders aufschlußreich sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Clyne u. Mitarb. (1979 a u. b), die 11 verschiedene BJ-Proteine mit unterschiedlichem isoelektrischem Punkt (pI) aciduischen, hydropenischen Ratten injizierten: BJ-Proteine mit einem pI > 5,7 bewirkten sechs Stunden nach Injektion einen signifikant höheren Kreatininanstieg als solche mit einem pI<5,5; es ergab sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der Retentionswerte im Serum und der Höhe des isoelektrischen Punktes der getesteten BJ-Proteine. Alkalisierung des Urins konnte den Kreatininanstieg verhüten. Eine klinische Untersuchung an 11 Plasmocytompatienten vermochte diese Gesetzmäßigkeiten zu bestätigen. Die Forschungsgruppe interpretierte ihre Ergebnisse so, daß BJ-Proteine mit einem pI > 5,7 bei saurem Urin-pH im distalen Tubulus als Kationen vorliegen und so mit anionischen Tamm-Horsfall-Mucoproteinen präzipitieren, was durch einen in-vitro-Versuch verifiziert werden konnte. Eine Obstruktionstheorie lehnte sie jedoch ab, weil eine Zylinderbildung nur bei einem Teil der Fälle nachweisbar war.

Aufgrund der vorliegenden Fakten läßt sich zusammenfassend sagen, daß eine Nierenschädigung durch BJ-Proteine nur dann manifest zu werden scheint, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: Ausscheidung großer Mengen eines definierten BJ-Proteins mit einem pI>5,7, Azidurie und Hydropenie mit Harneindickung und stärkerer Eiweißkonzentrierung. Der genaue Mechanismus liegt noch im Dunkeln: Spezifische Inhibition wichtiger Enzymsysteme (Gonik u. Mitarb. 1980; Mc Geoch u. Mitarb. 1978) oder unspezifische Überladungsschäden durch massenhaft imbibierte L-Ketten (Jones 1975; Mallick u. Mitarb. 1978) könnten in einer verminderten tubulären Natrium-Reabsorption und einer erhöhten Natrium-Konzentration an der Macula densa resultieren. Letzteres könnte auch durch Interaktionen zwischen Natriumionen und den im sauren pH des distalen Tubulus positiv geladenen BJ-Proteinen mit einem pI>5,7 erfolgen und über den tubulo-

glomerulären Feedback (Thurau u. Schnermann 1965; Mason 1976) eine GFR-Erniedrigung bewirken. Daneben scheinen Volumenmangelzustände als auslösende Faktoren von großer Bedeutung zu sein (Spahn u. Schubert 1972). Exsikkotische Zustände, bedingt durch Hypercalcämie, Infektionen, Erbrechen und den meist schlechten Allgemeinzustand der Patienten, stellen bei Plasmocytom ein häufiges Ereignis dar. Eine ausgeprägte Hypercalcämie allein kann schon ein Nierenversagen erzeugen (Benson u. Mitarb. 1974; De Fronzo u. Mitarb. 1975 u. 1978; Geis u. Mitarb. 1973; Singer u. Mitarb. 1977), sei es durch massive Dehydration, sei es durch Hemmung der proximal-tubulären Natrium-Rückresorption (Brod 1973 b; Taylor u. Windhager 1979) und Auslösung des tubulo-glomerulären Feedback. Klinisch sind die Beseitigung der Hypercalcämie und eines Flüssigkeitsdefizites häufig von einer deutlichen Besserung der Nierenfunktion gefolgt (Cohen u. Rundles 1975).

Es ist durchaus vorstellbar, daß - wie einige Autoren vermuten (Beaufils u. Morel-Maroger 1978; Rees u. Waugh 1965; Schubert 1974) - akutes u n d progressives Nierenversagen bei Plasmocytom auf dem gleichen pathogenetischen Mechanismus beruhen und nur durch das Ausmaß der auslösenden Volumenmangelsituation, die Höhe der BJ-Protein-Konzentration im Urin und die Stärke des resultierenden GFR-Abfalles unterschieden sind. Eine weitere Erforschung der pathogenetischen Zusammenhänge ist erforderlich, um über die bisher bekannten Möglichkeiten der Regulierung des Flüssigkeitshaushaltes und der Urinalkalisierung hinaus eine wirksame Prophylaxe und Therapie der Niereninsuffizienz bei Plasmocytomkranken durchführen zu können.

Zusammenfassung

Nierenschnittpräparate von 102 Plasmocytompatienten (19 Biopsien und 83 Autopsien) wurden lichtmikroskopisch untersucht und in 72 Fällen mit Hilfe der Punktzählmethode bzw. der Tubulometrie auch morphometrisch ausgewertet. Die ermittelten Daten wurden mit klinischen Parametern korreliert.

Häufigste morphologische Befunde waren eine interstitielle Fibrose (79,5 %), eine Tubulusatrophie (65 %), typische "harte" oder lamellierte Zylinder mit oder ohne Riesenzellreaktion (47 %), lymphoplasmazelluläre Infiltrate und Zeichen eines akuten Nierenversagens (je 32 %). Glomeruläre Befunde waren selten (4 %).

Die Bedeutung der interstitiellen Fibrose für die Nierenfunktion bei Plasmocytom wurde durch eine hochsignifikante Korrelation zwischen der terminalen Serum-Kreatinin-Konzentration und dem Ausmaß der interstitiellen Fibrose verdeutlicht. Auch zwischen dem Grad der Tubulusatrophie und Höhe des Serum-Kreatinin-Spiegels bestand eine signifikante Korrelation.

Fälle mit typischen Zylindern und einem Zylindervolumenanteil von mehr als 1,5 % der Nierenrinde wiesen in der Regel höhere Kreatininwerte auf, als es dem Grad der interstitiellen Fibrose entsprach. Hier fand sich zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen Serum-Kreatinin-Spiegel und relativem Zylindervolumen. Der mittlere Kreatininwert in dieser Gruppe war signifikant höher als bei Nieren mit einem relativem Zylindervolumen von weniger als 1,5 %. Aufgrund dieser Ergebnisse muß man die typischen Zylinder als einen zwar nicht obligaten, wohl aber deutlich aggravierenden Faktor für das Nierenversagen bei Plasmocytomkranken bezeichnen.

Bei Nieren mit Zeichen des akuten Nierenversagens bestand

erwartungsgemäß keine Beziehung zwischen terminalem Kreatininwert und interstitieller Fibrose, wohl aber eine hochsignifikante Korrelation zwischen interstitiellem Volumen und dem letzten Kreatininwert vor Beginn der Oligo-Anurie.

Übrige häufig für die Niereninsuffizienz bei Plasmocytom verantwortlich gemachte Veränderungen wie Nephrocalcinose, Plasmocytominfiltrate oder Amyloidose waren im Untersuchungsgut relativ selten und schienen nur dann von funktioneller Bedeutung, wenn sie mit einer stärkeren interstitiellen Fibrose einhergingen.

Fälle mit nachgewiesener Bence-Jones-Proteinurie zeigten signifikant höhere Kreatininwerte, eine stärkere Zylinderbildung und interstitielle Fibrose als solche ohne L-Ketten-Ausscheidung. Entsprechend wiesen Nieren bei Bence-Jones-Plasmocytom, das stets mit einer Bence-Jones-Proteinurie einhergeht, signifikant häufiger typische Zylinder mit Riesenzellreaktion, interstitielle Fibrosierung, Tubulusatrophie und lymphoplasmazelluläre Infiltrate auf als Nieren bei IgG-Plasmocytom. Zwischen den verschiedenen Plasmocytomtypen waren jedoch nur graduelle, keine prinzipiellen Unterschiede nachweisbar. Zwischen Fällen mit kappa- und Fällen mit lambda-Bence-Jones-Proteinurie waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Literaturverzeichnis

ABRAHAMS, C., C.L. PIRANI, V.E. POLLAK
Ultrastructure of the Kidney in a Patient with Multiple Myeloma
J.Path.Bact. 92, 220-224 (1966)

ANDRES, G.A. and R.T. MAC CLUSKEY
Tubular and Interstitial Renal Disease Due to Immunologic Mechanisms
Kidney Intern. 7, 271-289 (1975)

APITZ, K.
Die Paraproteinosen - Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmocytom
Virchows Arch. 306, 631-699 (1940)

BEAUFILS, M. and L.MOREL-MAROGER
Pathogenesis of Renal Disease in Monoclonal Gammopathies: Current Concepts
Nephron 20, 125-131 (1978)

BELL, E.T.
Renal Lesions Associated With Multiple Myeloma
Am.J.Path. 9, 393-419 (1933)

BENSON, R.C., B.L.RIGGS, B.M.PICKARD and C.D.ARNAUD
Radioimmunoassay of Parathyroid Hormone in Hypercalcemic
Patients With Malignant Disease
Amer. J. Med. 56, 821-826 (1974)

BERGSAGEL, D.E. and W. PRUZANSKI
Treatment of Plasma Cell Myeloma With Cytotoxic Agents

Arch. Intern.Med. 135, 172-176 (1975)

BOHLE,A. und K.THURAU
Funktion und Morphologie der Niere im akuten Nierenversagen
Ein Dialog

Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med. 80, 565-582 (1974)

BOHLE,A., J.JAHNECKE, D.MEYER, G.E.SCHUBERT
Contribution to the Pathomorphology of the Acute Renal Failure

Proc.6th int. Congr.Nephrol, Florence 1975, 562-571 (Karger, Basel 1976)

BOHLE,A., K.E.GRUND, S.MACKENSEN and M.TOLON
Correlations between Renal Interstitium and Level of Serum Creatinine - Morphometric Investigations of Biopsies in Perimembranous Glomerulonephritis

Virchows Arch.A. Path.Anat. and Histol. 373, 15-22 (1977) a

BOHLE,A. R.BADER, K.E.GRUND, S.MACKENSEN and J. NEUNHOEFFER
Serum Creatinine Concentration and Renal Interstitial Volume Analysis of Correlations in Endocapillary (Acute) Glomerulonephritis and in Moderately Severe Mesangioproliferative Glomerulonephritis

Virchows Arch.A Path.Anat. and Histol. 375, 87-96 (1977) b

BOHLE, A., D. GLOMB, K.E. GRUND and S.MACKENSEN
Correlations between Relative Interstitial Volume of the Renal Cortex and Serum Creatinine Concentration in Minimal Changes with Nephrotic Syndrome and in Focal Sclerosing Glomerulonephritis

Virchows Arch.A. Path. Anat. and Histol. 376, 221-232 (1977) c

BOHLE,A., H.CHRIST, K.E.GRUND and S.MACKENSEN
The Role of the Interstitium of the Renal Cortex in Renal Disease

Contr.Nephrol. 16, 10 9-114 (1979) a

BOHLE,A., S.MACKENSEN-HAEN, K.E.GRUND, H.CHRIST, E. KNÖPELE, S.SCHELLHORN
Shock Kidney

Path.Res.Pract. 165, 212-220 (1979) b

BRASS, K.
Die Eiweißstoffwechselstörungen des Plasmocytom-kranken

Frankfurt.Z.Path. 57, 367-480 (1943)

BROD, J.
Myelomatous Nephrosis

in: BROD,J., The Kidney, 534-536 (1973) a

BROD, J.
Active Tubular Reabsorption

in: BROD, J., The Kidney, 113-118 (1973) b

BRYAN, C.W. and J.K. HEALY
Acute Renal Failure in Multiple Myeloma

Am.J.Med. 44, 128-133 (1968)

CLYNE,D., L.BRENDSTRUP, M.FIRST, A.PESCE, P.FINKEL, V.POLLAK and C.PIRANI
Renal Effects of Intraperitoneal Kappa Chain Injection

Lab.Invest. 31, 131-142 (1974)

CLYNE,D.H., K.S. KANT, A.J.PESCE, V.E.POLLAK
Nephrotoxicity of low molecular weight serum proteins:

Physicochemical interactions between myoglobin, hemoglobin, bence-jones proteins and tamm-horsfall mucoprotein

in: Curr.Probl.Clin.Biochem. Vol.9 (Diagnostic Significance of Enzymes and Proteins in Urine, U.C.DUBACH and U.SCHMIDT, eds.), 299-308 (Hans Huber, Bern 1979) a

CLYNE, D.H., A.J.PESCE, R.E.THOMPSON
Nephrotoxicity of Bence Jones proteins in the rat: Importance of protein isoelectric point

Kidney Intern. 16, 345-352 (1979) b

COHEN, A.H. and W.A.BORDER
Myeloma Kidney
An Immunomorphogenetic Study of Renal Biopsies

Lab.Invest. 42, 248-256 (1980)

COHEN, H.J. and R.W.RUNDLES
Managing the Complications of Plasma Cell Myeloma

Arch. Intern.Med. 135, 177-184 (1975)

COLEMAN, R., CH.LUPTON, J.F.A. MAC MANUS
Renal Lesions in Imbred Mice With Plasma-Cell Tumors

Arch.Path. 74, 18-27 (1962)

VON DECASTELLO, A.
Beiträge zur Kenntnis der Bence-Jonesschen Albuminurie

Z.klin.Med. 67, 333-340 (1909)

DEFRONZO, R., R.HUMPHREY, J.WRIGHT, R.COOKE
Acute renal failure in multiple myeloma

Medicine (Baltimore) 54, 209-223 (1975)

DEFRONZO,R., C.R.COOKE, J.R.WRIGHT and R.L.HUMPHREY

Renal function in patients with multiple myeloma
Medicine (Baltimore) 57, 151-166 (1978)

DHAR,S.K., E.C.SMITH and R.FRESCO
Proliferative Glomerulonephritis in Monoclonal Gammopathy
Nephron 19, 288-294 (1977)

EPSTEIN,W.V., M.TAN and J.S.WOOD
Formation of "amyloid" fibrils in vitro by action of human kidney lysosomal enzymes on Bence Jones proteins
J.Lab.Clin.Med. 84, 107-110 (1974)

FACTOR,S.M., R.M.WINN, and L.BIEMPICA
The Histiocytic Origin of the Multinucleated Giant Cells in Myeloma Kidney
Hum.Pathol. 9, 114-120 (1978)

FAHEY,J.L. and M.POTTER
Bence Jones Proteinuria Associated With a Transplantable Mouse Plasma-Cell Neoplasma
Nature 184, 654-655 (1959)

FATEH-MOGHADAM, A. and R.LAMERZ
Immunglobulin D und IgD-Plasmocytom
Münch.Med.Wschr. 116, 2055-2058 (1974)

FISCHBACH,H., S.MACKENSEN, K.E.GRUND, A.KELLNER and A.BOHLE
Relationship between Glomerular Lesions, Serum Creatinine and Interstitial Volume in Membrano-Proliferative Glomerulonephritis
Klin. Wschr. 55, 603-608 (1977)

FORBUS,W., A.PERLZWEIG, I.A.PARFENTJEV and J.C.BURWELL

Bence Jones Protein Excretion and Its Effect upon the Kidney

Bull.Johns Hopkins Hosp. 57, 47-69 (1935)

GEIS,P., M.M.POPOVTZER, J.L.CORMAN, C.G.HALGRIMSON, C.G. GROTH and T.E.STARZL
The Diagnosis and Treatment of Hyperparathyreoidism after Renal Homotransplantation

Surg.Gynec.Obstet. 137, 997-1010 (1973)

GLENNER,G.G., W.D.TERRY and C.ISERSKY
Amyloidosis: its nature and pathogenesis

Semin.Hematol. 10, 65-86 (1973)

GOLDMAN,R., W.ADAMS and E.B.LUCHSINGER
Renal Function in Multiple Myeloma

J.Lab.Clin.Med. 40, 519-522 (1952)

GONICK,H.C., S.INDRAPRASIT,V.J.ROSEN, H.NEUSTEIN, R.VAN DE FELDE and S.R.V.RAGHAVAN
Experimental Fanconi Syndrome

Mineral Electrolyte Metab. 3, 21-35 (1980)

GRUND,K.E., S.MACKENSEN, J.GRÜNER, J.NEJNHOEFFER, H. BADER and A.BOHLE
Renal Insufficiency in Nephrosclerosis (Benign Nephrosclerosis resp. Transition from Benign to Secondary Malignant Nephrosclerosis)
Correlations between Morphological and Functional Parameters

Klin.Wschr. 56, 1147-1154 (1973)

HARDWICKE,J.
Laboratory aspects of proteinuria in human disease

Clin.Nephrol. 3, 37-41 (1975)

HELMCHEN,U. and K.THURAU
Schockniere
Verh.Dtsch.Ges.Path. 62, 66-80 (1978)

JANCELEWICZ,Z. K.TAKATSUKI, S.SUGAI and W.PRUZANSKI
IgD Multiple Myeloma - Review of 133 Cases
Arch.Intern.Med. 135, 87-93 (1975)

JENSEN,K.
Metabolism of Bence Jones Proteins in Non-Myeloma Patients with Normal Renal Function
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 25, 281-289 (1970) a

JENSEN,K.
Metabolism of Bence Jones Proteins in Multiple Myeloma Patients and in Patients with Renal Disease
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 26, 13-21 (1970) b

JEPSEN,F.L. and P.B.MORTENSEN
Interstitial Fibrosis of the Renal Cortex in Minimal Change Lesion and Its Correlation With Renal Function
Virchows Arch.A.Path.Anat. and Histol. 383, 265-270 (1979)

JONES,D.B.
Myeloma Nephropathy, a Light Chain Storage Disease
Amer.J.Pathol. 78, 49a-50a (1975)

JONES,N.F.
Renal amyloidosis: pathogenesis and therapy
Clin.Nephrol. 6, 459-464 (1976)

JONES,N.F.
Renal involvement in multiple myeloma

in: Renal Disease, S.D.BLACK and N.F.JONES, eds., 722-730 (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1979)

KOSS, M.N., C.L.PIRANI and E.F.OSSERMAN
Experimental Bence Jones Cast Nephropathy
Lab.Invest. 34, 579-591 (1976)

KYLE, R.A.
Multiple Myeloma - Review of 869 Cases
Mayo Clin.Proc. 50, 29-39 (1975)

LEVI, D.F., R.C.WILLIAMS and F.D.LINDSTROM
Immunofluorescent Studies of the Myeloma Kidney With Special Reference to Light Chain Disease
Amer.J.Med. 44, 922-933 (1968)

MAC GEOCH, J., J.F.SMITH, J.LEDINGHAM and B.ROSS
Inhibition of active-transport-sodium-potassium-A.T.P. ase by Myeloma protein
Lancet II, 17-18 (1978)

MAC INTIRE, R. and M.POTTER
Studies of Tairty Different Bence-Jones Producing Plasma Cell Neoplasmas in an Imbred Strain of Mouse
J.Nat.Cancer Inst. 33, 631-648 (1964)

MACKENSEN, S., K.E.GRUND, R.BADER and A.BOHLE
The Infuluence of Glomerular and Interstitial Factors on the Serum Creatinine Concentration in Renal Amyloidosis
Virchows Arch.A Path.Anat. and Histol. 375, 159-168 (1977)

MACKENSEN, S., K.E.GRUND, M.SINDJIC and A.BOHLE
Influence of the Renal Cortical Interstitium on the

Serum Creatinine Concentration and Serum Ceratinine Clearance in Different Chronic Sclerosing Interstitial Nephritides

Nephron 24, 30-34 (1979) a

MACKENSEN-HAEN,S., K.E.GRUND, J.SCHIRMEISTER and A.BOHLE
Impairment of the Glomerular Filtration Rate by Glomerular and Interstitial Factors in Membranoproliferative Glomerulonephritis With Normal Serum Creatinine Concentration

Virchows Arch.A Path.Anat. and Histol. 382, 11-19 (1979) b

MACKENSEN-HAEN,S., R.BADER, K.E.GRUND and A.BOHLE
Correlations between renal cortical interstitial fibrosis, atrophy of the proximal tubulus and impairment of the glomerular filtration rate

Clin.Nephrol. in press

MAC KENZIE,M.R., K.D.WUEPPER, G.JORDAN and H.H.FUDENBERG
Rapid Renal Failure in a Case of Multiple Myeloma: The Role of Bence Jones Proteins

Clin.exp.Immunol. 3, 593-601 (1968)

MAC MAHON.H.E. and MAGNUS-LEVY,A.
Renal Lesions in Experimental Bence Jones Proteinurie

Amer.J.Path. 12, 763-766 (1936)

MALDONADO,J.E., J.A.VELOSA, R.A.KYLE, R.D.WAGONER, K.E. HOLLEY and R.M.SALASSA
Fanconi Syndrome in Adults
A Manifestation of a Latent Form of Myeloma

Amer.J.Med. 58, 354-364 (1975)

MALLICK, N.P., S.DOSA, E.J.ACHESON, I.W.DELAMORE, H.MAC FARLANE, C.J.SENEVIRATNE and G.WILLIAMS

Detection, Significance and Treatment of Paraprotein in Patients Presenting with "Idiopathic" Proteinuria without Myeloma

Quart.J.Med., New Series XLVII, 186, 145-175 (1978)

MARTIN, H.

Die Plasmocytomniere
Vergleichende histologische und klinische Untersuchungen

Zbl.allg.Path. 115, 307-321 (1972)

MARTINEZ-MALDONADO, M.

The kidney in sickle cell disease and multiple myeloma

Perspect.Nephrol.Hypertens. 122, 77-93 (1976)

MASON,J.

Tubulo-glomerular feedback in the early stages of experimental acute renal failure

Kidney Intern. 10, 106-114 (1976)

MEADOWS,R.

Dysproteinaemic Nephropathy

in: R.MEADOWS, Renal Histopathology, 488-495 (Oxford 1978)

MELLSTEDT,H., M.BJÖRKHOLM, B.JOHANNSON, A.AHRE, G.HOLM and H.STRANDER

Interferon Therapy in Myelomatosis

Lancet I, 245-247 (1979)

MIETTINEN,T.A. and M.KEKKI

Effect of impaired hepatic and renal function on (^{131}J) Bence Jones Protein catabolism in human subjects

Clin.Chim.Acta 18, 395-407 (1967)

MISIANI, R., G.REMUZZI, T.BERTANI, R.LICINI, P.LEVONI, A.CRIPPA and G.MECCA
Plasmapheresis in the Treatment of Acute Renal Failure in Multiple Myeloma
Amer.J.Med. 66, 684-688 (1979)

MOELLER, J.
Zur Frage der Nierenfunktionsstörung beim Plasmocytom
Klin.Wschr. 33, 741-743 (1955)

MOGIELNICKI,R.P., T.A.WALDMANN and W.STROBER
Renal Handling of Low Molecular Weight Protein
I. L-Chain Metabolism in Experimental Renal Disease
J.Clin.Invest. 50, 901-909 (1971)

MORALES,J.M., L.M.RUILOPE, A.BARRIENTOS, V.GUTIERREZ-MILLET, J.M.ALCAZAR, F.ALVAREZ-UDE, J.BELLO and J.L. RODICIO
Acute renal failure in multiple myeloma
Abstracts Montreal 1978

MOREL-MAROGER,L., M.BEAUFILS and G.RICHET
The Kidney and Dysproteinemia
in: Nephrology, J.HAMBURGER, J.CROSNIER and J.P. GRÜNFELD, eds., 711 f. (John Wiley & Sons, New York 1979)

MYHRE,J.R. and E.K.BRODWALL
Kidney Function Studies in Myelomatosis
Scandinav.J.Clin.Lab.Invest. 9, 80-84 (1957)

OSTERLAND,C.K. and L.R.ESPINOZA
Biological Properties of Myeloma Proteins

Arch.Intern.Med. 135, 32-36 (1975)

PREUSS,H.G., W.J.HAMMACK and H.V.MURDAUGH
The Effect of Bence Jones Protein on the In Vitro Function of Rabbit Renal Cortex
Nephron 5, 210-216 (1967)

PRUZANSKI,W.
Clinical Manifestations of Multiple Myeloma: Relation to Class and Type of M Component
Can.Med.Assoc.J. 114, 896-897 (1976)

PÜSCHEL,W. und KKUNATH
Sektionsstatistische Analyse der Plasmocytome
Zbl.allg.Path.u.pathol.Anat. 121, 381-388 (1977)

PUTNAM,F.W., C.W.EASLEY, L.T.LYNN, A.E.RITCHIE and R.A. PHELPS
The heat precipitation of Bence-Jones proteins
Arch.Biochem.Biophys. 83, 115-130 (1959)

RANDALL,R.E., W.C.WILLIAMSON, F.MULLINAX, M.Y.TUNG and W.J.S.STILL
Manifestations of Systemic Light Chain Deposition
Amer.J.Med. 60, 293-299 (1976)

RANDERATH,E.
Über die Morphologie der Paraproteinosen
Verh.Dtsch.Ges.Pathol. 32, 27-77 (1948)
RANDERATH,E. und A. BOHLE
Die Pathomorphologie der Eiweißausscheidung
in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, F. E.Letterer und F. Roulet, eds., Bd. 5/2.Teil, S. 151-175 (Springer-Verlag Berlin 1959).

REES,E.D. and W.H.WAUGH
Factors in the Renal Failure of Multiple Myeloma
Arch.Intern.Med. 116, 400-405 (1965)

ROTH,R.M., M.M.GLOVSKY, J.F.COOPER and S.D.DOUGLAS
Gamma A Myeloma With Hyperviscosity and Obstructive Uropathy
J.Urol. 117, 527-529 (1977)

SACHS,L.
Angewandte Statistik
(Springer-Verlag Berlin 1978)

SANCHEZ,M.L. and C.A.DOMZ
Renal Patterns in Myeloma
Ann.Intern.Med. 52, 44-54 (1960)

VON SCHEELE,CH.
Light Chain Myeloma with Features of the Adult Fanconi Syndrome: Six years remission following one course of Melphalan
Acta Med.Scand. 199, 533-537 (1976)

SCHUBERT,G.E.
Die Plasocytomniere
Klin.Wschr. 52, 763-780 (1974)

SHUSTIK,C., D.E.BERGSAGEL, W.PRUZANSKI
Kappa and lambda Light Chain Disease: Survival Rates and Clinical Manifestations
Blood 48, 41-51 (1976)

SILVA,F.G., A.MEYRIER, L.MOREL-MAROGER and C.L.PIRANI
Proliferative Glomerulonephropathy in Multiple Myeloma
J.Path. 130, 229-236 (1980)

SINGER,F.R., J.E.BETHUNE and S.G.MASSRY
Hypercalcemia and Hypocalcemia
Clin.Nephrol.7, 154-162 (1977)

SMITH,J.F., R.I.VAN HEGAN, M.P.ESNOUF and B.D.ROSS
Characteristics of Renal Handling of Human Light Chain by the Perfused Rat Kidney
Clin.Sci.Molec.Med. 54, 3p (1978)

SMITHLINE,N., J.KASSIRER and J.COHEN
Light-Chain Nephropathy
Renal Tubular Dysfunction Associated with Light-Chain Proteinuria
New Engl.J.Med. 294, 71-74 (1976)

SOLOMON,A., T.A.WALDMANN, J.L.FAHEY and A.S.MAC FARLANE
Metabolism of Bence Jones Proteins
J.Clin.Invest. 43, 103-117 (1964)

SOLOMON,A.
Bence-Jones Protein and Light Chains of Immunoglobulins
New Engl.J.Med. 294, 91-98 (1976)

SPAHN,G. und G.E.SCHUBERT
Morphologische Untersuchungen des juxtaglomerulären Apparates an Plasmocytomnieren
Beitr.Path. 145, 297-302 (1972)

STROBER,W. and T.A.WALDMANN
The Role of the Kidney in the Metabolism of Plasma Proteins
Nephron 13, 35-66 (1974)

TANGE,T., K.KURUMADO, M.NAKAZAWA,Y.IMAMURA, K.KOSAKA and A.KAWAOI

Glomerular lesions in multiple myeloma

Acta Path.Jap. 28, 325-333 (1978)

TAYLOR, A. and E.E.WINDHAGER

Possible role of cytosolic calcium and Na-Ca exchange in regulation of transepithelial sodium transport

Amer.J.Physiol. 236, F505-F512 (1979)

THANNHAUSER,S.J. und E.KRAUSS

Über eine degenerative Erkrankung der Harnkanälchen (Nephrose) bei Bence-Jones'scher Albuminurie mit Nierenschwund

Dtsch.Arch.Klin.Med. 133, 183-192 (1920)

THURAU,K. und J.SCHNERMANN

Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche)

Klin.Wschr. 43, 410-413 (1965)

WALDMANN,T.A., W.STROBER and R.P.MOGIELNICKI

The Renal Handling of Low Molecular Weight Proteins II. Disorders of Serum Protein Catabolism in Patients with Tubular Proteinuria, the Nephrotic Syndrome, or Uremia

J.Clin.Invest. 51, 2162-2174 (1972)

WALKER,W.G. and K.SOLEZ

Dysproteinemias: Renal Involvement in Multiple Myeloma and Amyloidosis

in: Strauss and Welt's Diseases of the Kidney, L.E. Earley and C.W. Gottschalk, eds., 1241-1258 (Little, Brown & Comp. Boston 1979)

WEIBEL, E.R. and H.ELIAS (EDS.)

Quantitative methods in morphology

(Springer-Verlag Berlin 1967)

WHITE, G.C., R.J.JACOBSON, R.A.BINDER, R.P.LINKE and G.G.GLENNER

Immunoglobulin D Myeloma and Amyloidosis: Immunochemical and Structural Studies of Bence Jones and Amyloid Fibrillar Proteins

Blood 46, 713-722 (1975)

WOCHNER, R.D., W.STROBER and T.A.WALDMANN

The Role of the Kidney in the Catabolism of Bence Jones Proteins and Immunoglobulin Fragments

J.Exp.Med. 126, 207-221 (1967)

WOODRUFF, R. and B.SWEET

Multiple Myeloma with Massive Bence Jones Proteinuria and Preservation of Renal Function

Aust.N.Z.J.Med. 7, 60-62 (1977)

ZINNEMAN, H., H.GLENCHUR and D.GLEASON

The Significance of Urine Electrophoresis in Patients with Multiple Myeloma

Arch.Intern.Med. 106, 272-278 (1960)

ZLOTNICK, A. and E.ROSENMANN

Renal Pathologic Findings Associated With Monoclonal Gammopathies

Arch.Intern.Med. 135, 40-45 (1975)

ZOLLINGER, H.U.

Die Plasmocytomniere

in: Spezielle pathologische Anatomie, Doerr u. Uehlinger eds., Bd. 3 (Niere und ableitende Harnwege), 262-267 (Springer-Verlag Berlin 1966)

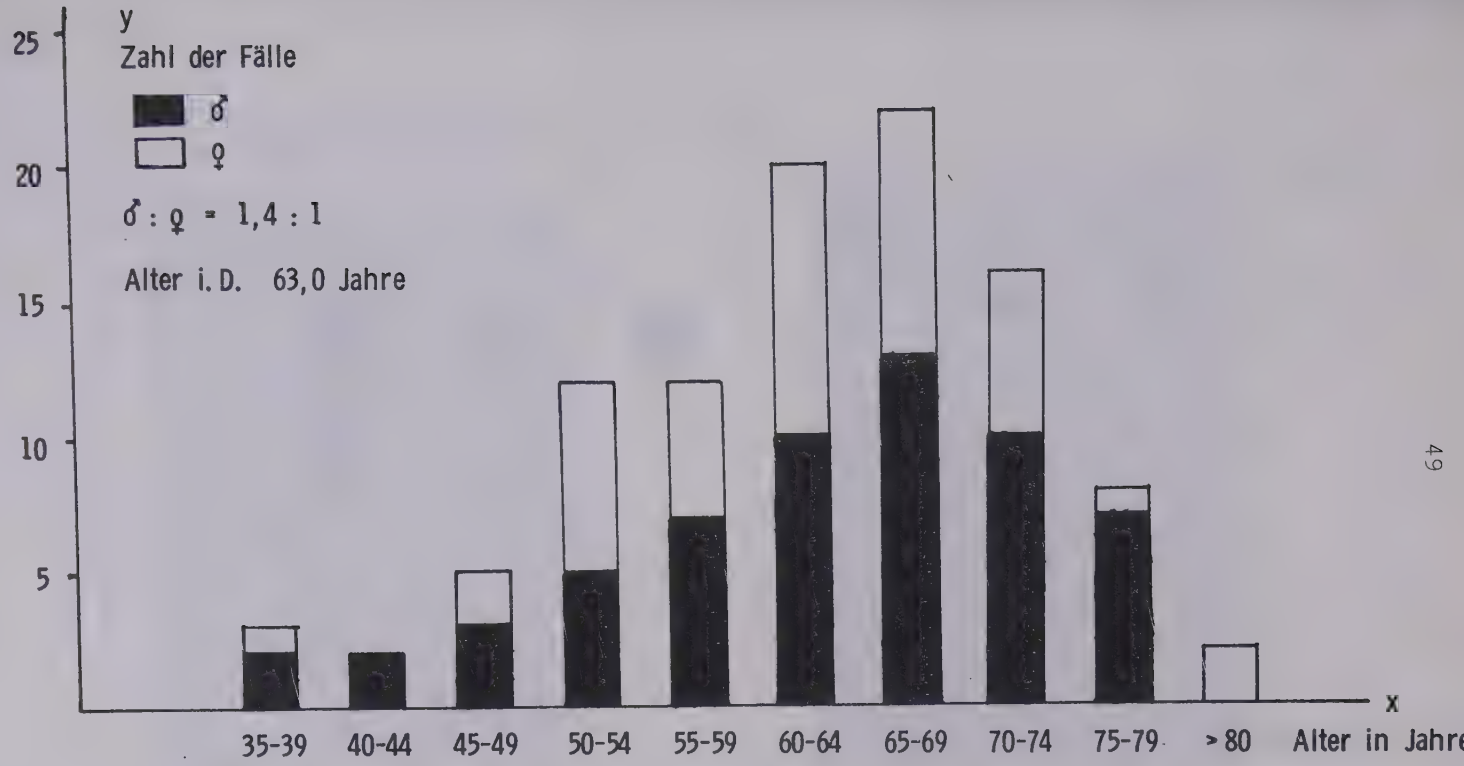

Abb. 1 - Alters- und Geschlechtsverteilung bei 102 Plasmocytompatienten.

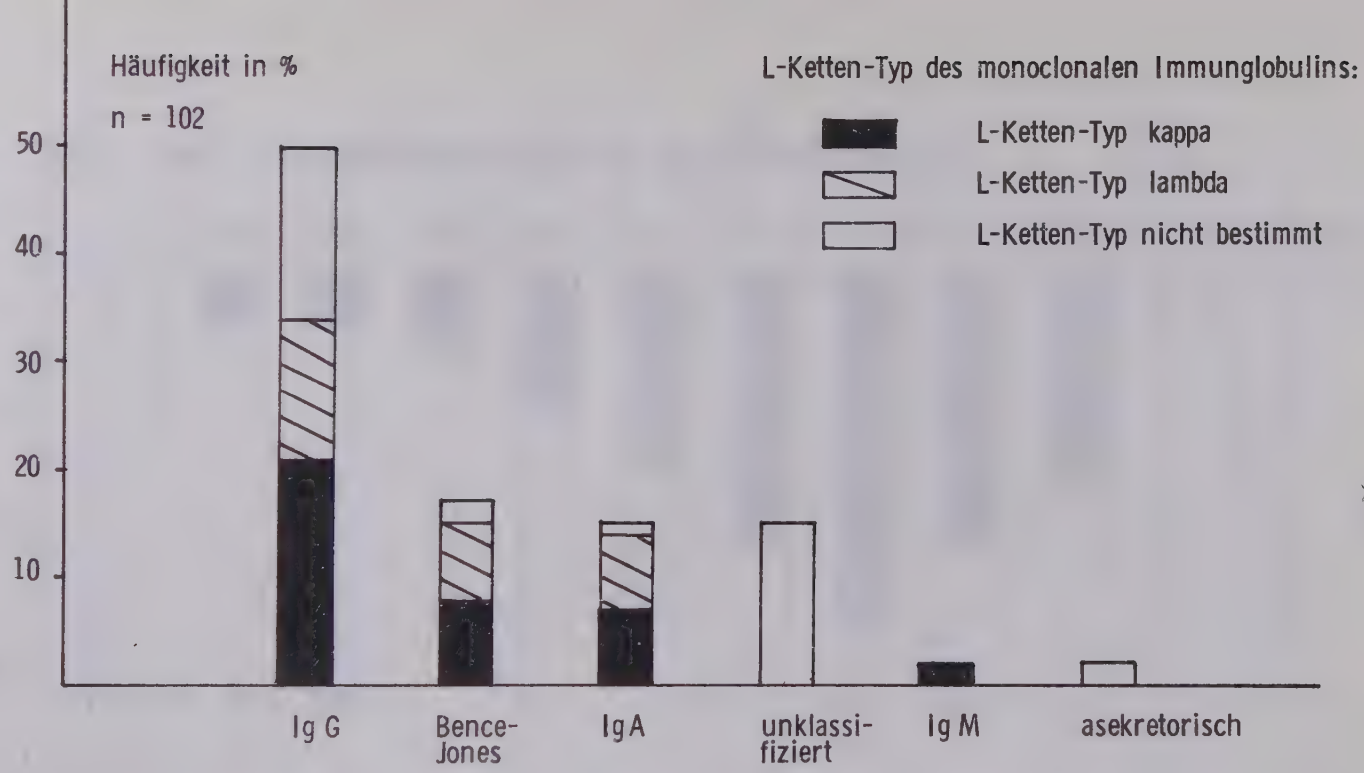

Abb. 2 - Häufigkeit verschiedener Plasmocytomtypen im Untersuchungsgut, geordnet nach Klasse und Typ des produzierten monoclonalen Immunglobulins.

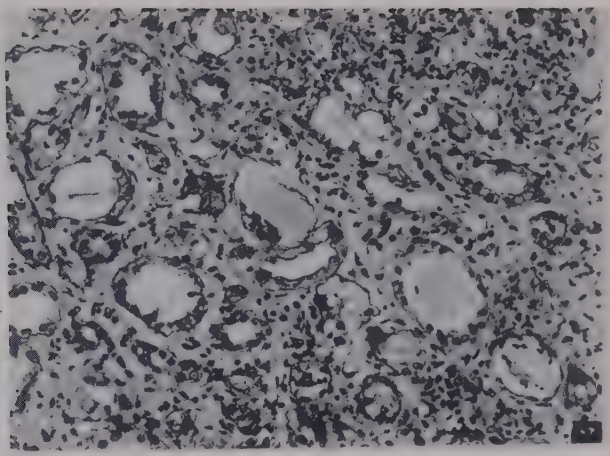

Abbildung 3

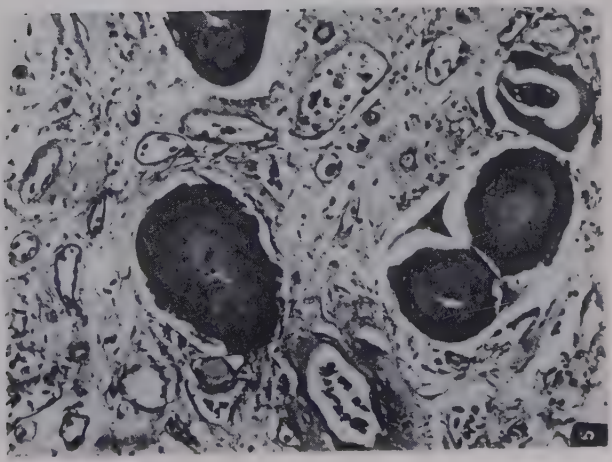

Abbildung 4

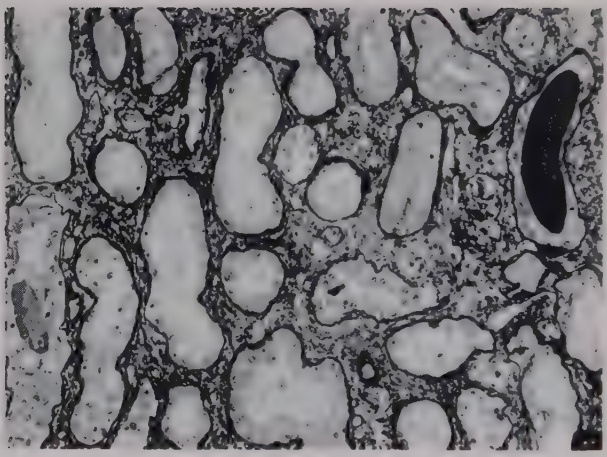

Abbildung 5

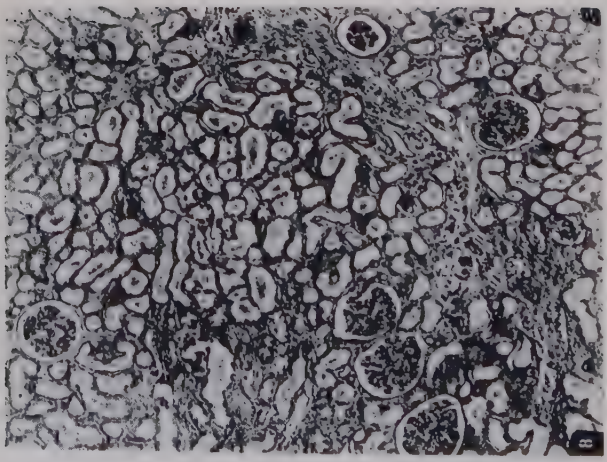

Abbildung 6

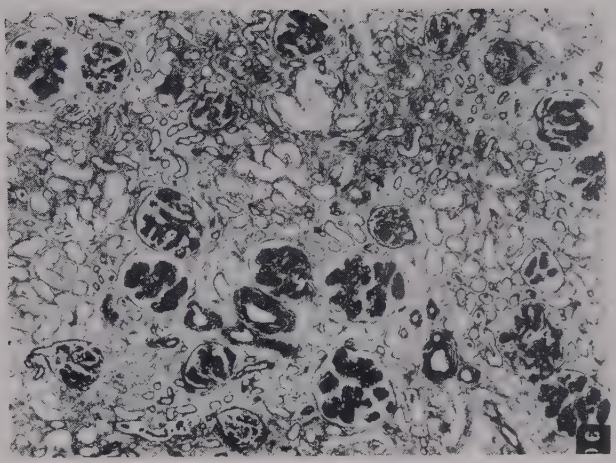

Abbildung 7

LEGENDE ZU DEN ABBILDUNGEN 3 - 7:

Abbildung 3 - "Harte", brüchige, scharf begrenzte Zylinder mit vorwiegend granulocytärer Reaktion. Diffuse interstitielle Fibrose mit Rundzellinfiltraten.
Bence-Jones-lambda-Plasmocytom, 62jährige Frau, Kreatinin 8,7 mg/100ml, Bence-Jones-Proteinurie (77/12/763, PAS, 312:1)

Abbildung 4 - Lamellierte Zylinder mit Riesenzellreaktion in atrophischen, dilatierten distalen Tubuli.
Bence-Jones-lambda-Plasmocytom, 71jähriger Mann, Kreatinin 8,2 mg/100ml, Bence-Jones-Proteinurie 6,5 g/die.
(S 765/75, PAS, 200:1)

Abbildung 5 - Diffuse interstitielle Fibrose.
Bence-Jones-lambda-Plasmocytom, 63jährige Frau, Kreatinin 9,1 mg/100ml, Bence-Jones-Proteinurie (78/5/273, Silber, 200:1)

Abbildung 6 - Zeichen des akuten Nierenversagens.
IgG-lambda-Plasmocytom, 56jähriger Mann, Kreatinin 5,6 mg/100ml, Bence-Jones-Proteinurie 5,8 g/die, Oligurie, Isosthenurie, Sepsis (S 510/75, PAS, 40:1)

Abbildung 7 - Nierenamyloidose vom perikollagenen und periretikulären Typ mit Zeichen des akuten Nierenversagens.
IgG-kappa-Plasmocytom, 69jähriger Mann, Kreatinin 9,9 mg/100ml, Proteinurie 3,5 g/die, Serum-Eiweiß 6,0, Albumin 3,1 g/100ml, Oligurie, Isosthenurie (S 140/79, PAS, 40:1)

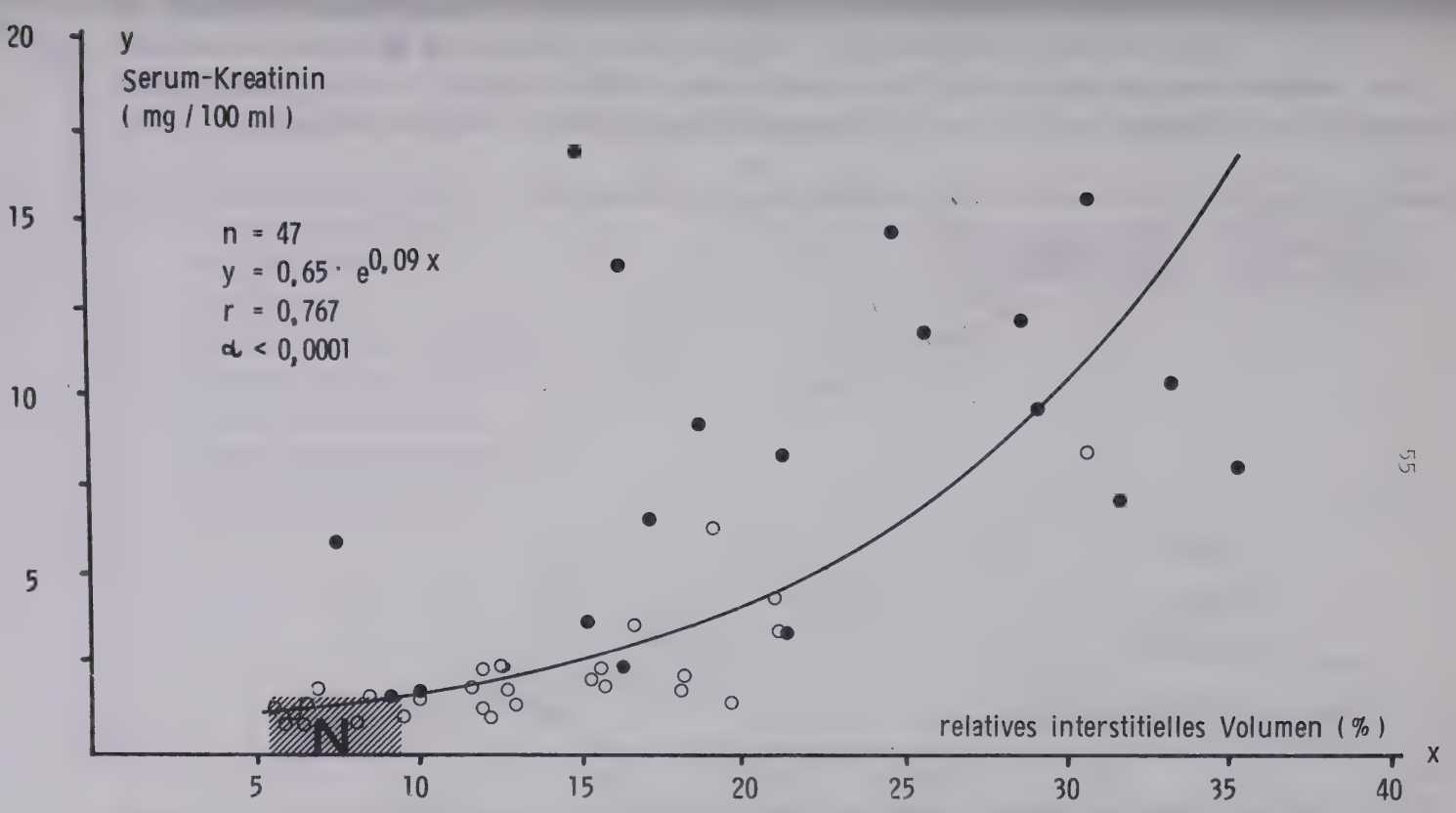

Abb. 8 - Korrelation zwischen relativem interstitiellem Volumen (x-Achse) und terminaler Serum-Kreatinin-Konzentration (y-Achse) bei Plasmocytomkranken. Fälle mit akutem Nierenversagen sind nicht berücksichtigt

● Nieren mit zahlreichen Zylindern (rel. Zylindervolumen ≧ 1,5 %)

○ Nieren mit wenigen bzw. keinen Zylindern (rel. Zylindervolumen < 1,5 %)

N = Bereich normaler Nieren

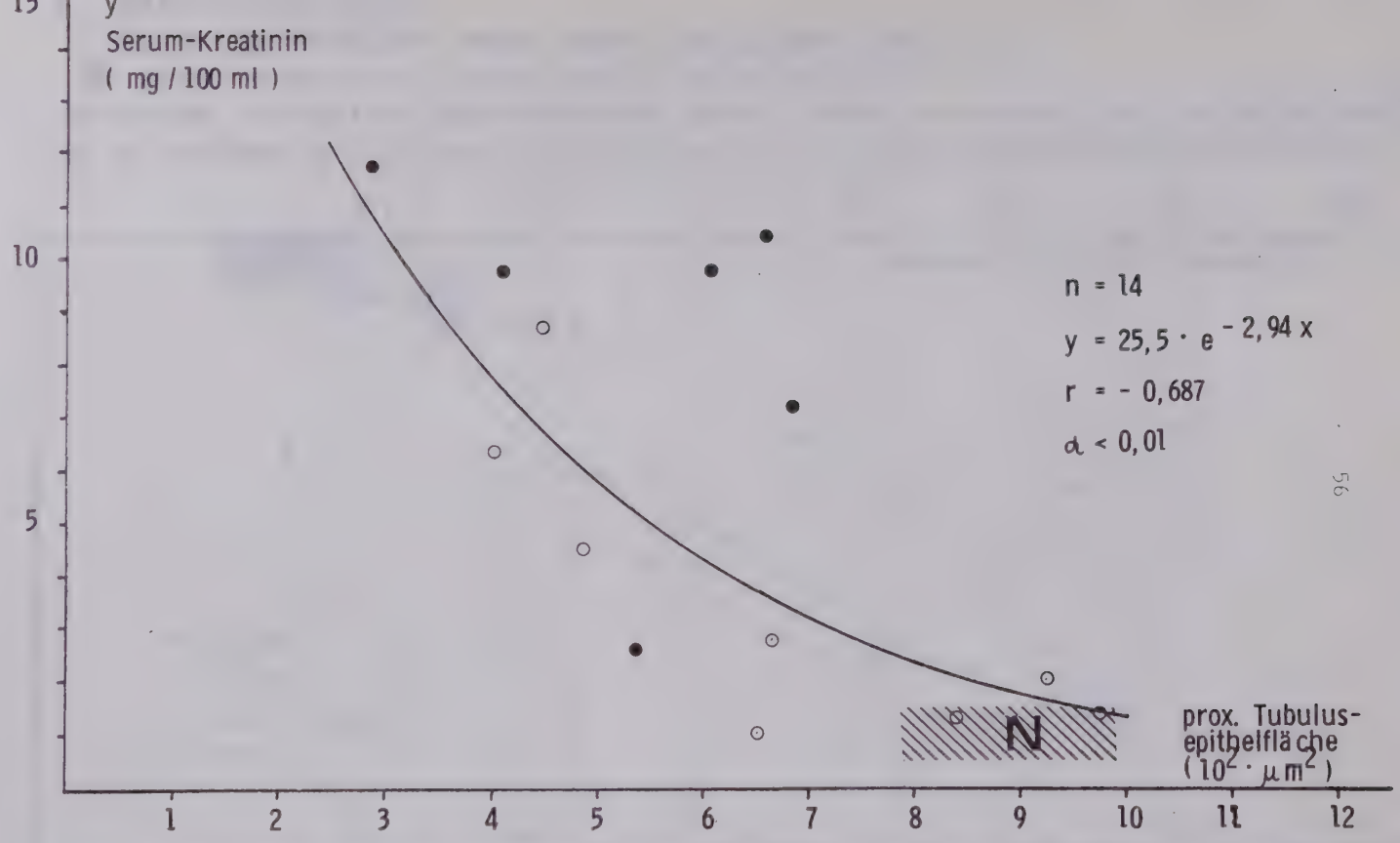

Abb. 9 - Korrelation zwischen proximaler Tubulusepithelfläche (x-Achse) und terminaler Serum-Kreatinin-Konzentration (y-Achse) bei Nierenbiopsien Plasmocytomkranker. Fälle mit akutem Nierenversagen sind nicht berücksichtigt. ● Fälle mit rel. Zyl. vol. ≧1,5 % ○ Fälle mit rel. Zyl. vol. <1,5 %
N = Bereich normaler Nieren

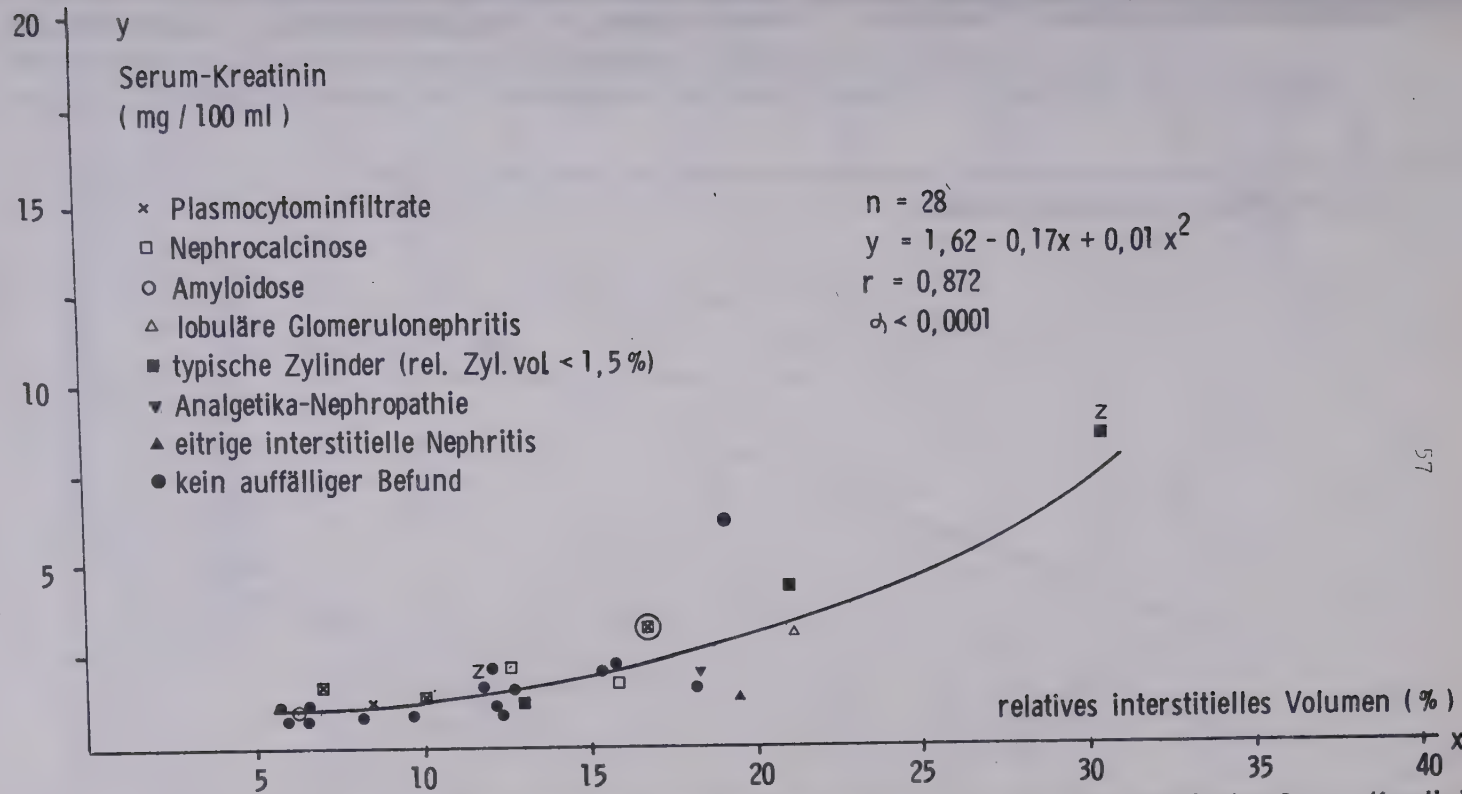

Abb. 10 - Korrelation zwischen relativem interstitiellem Volumen (x-Achse) und terminaler Serum-Kreatini Konzentration (y-Achse) bei Nieren mit wenigen bzw. keinen Zylindern (rel. Zylindervolumen < 1,5 %). Fälle mit akutem Nierenversagen wurden nicht berücksichtigt.

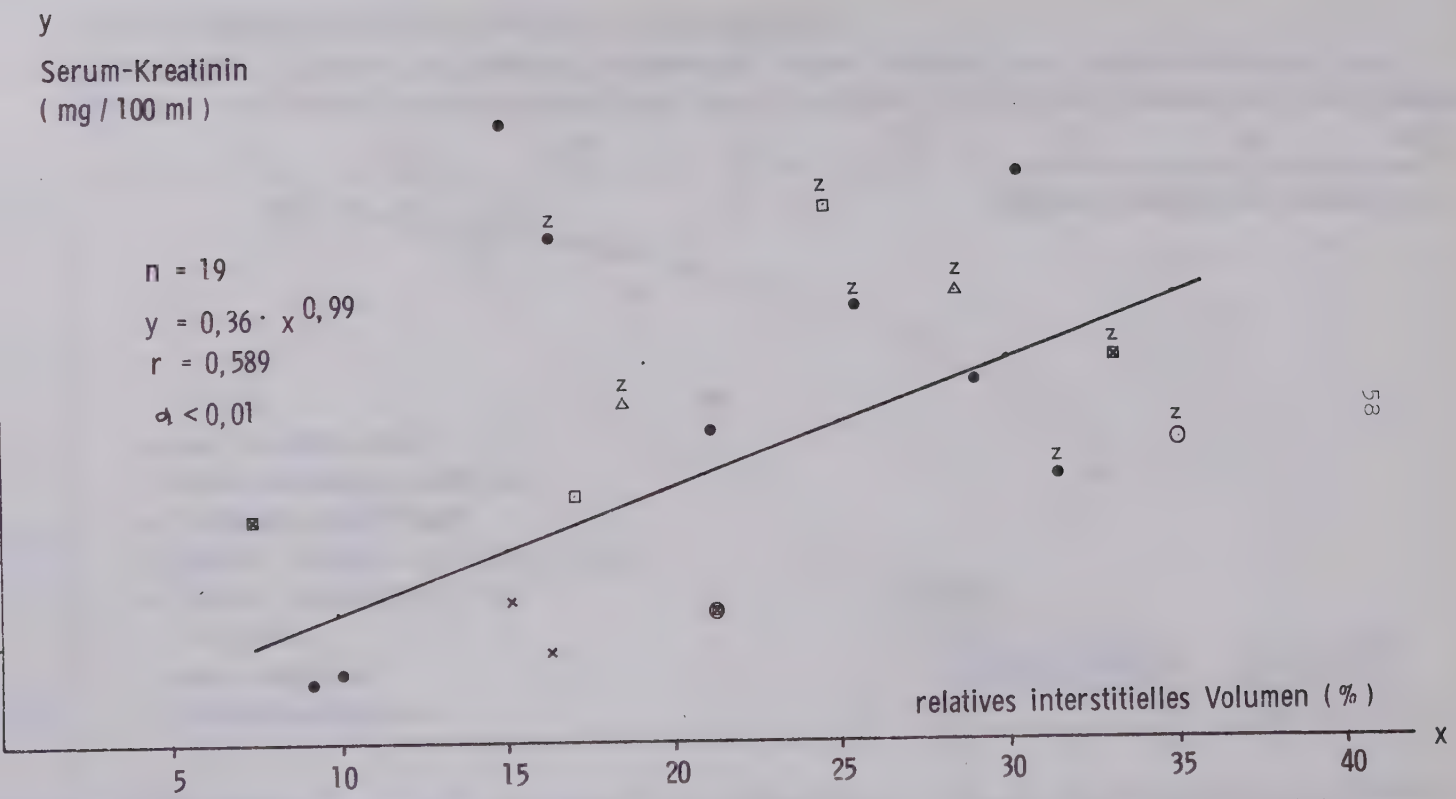

Abb. 11 - Korrelation zwischen rel. interstitiellem Volumen (y-Achse) und terminaler Serum-Kreatinin-Konzentration (y-Achse) bei Nieren mit zahlreichen Zylindern (rel. Zylindervol. ≧ 1,5 %)
Zeichenerklärung: × Plasmocytominfiltrate, □ Nephrocalcinose, O Amyloidose, △ lobuläre Glomerulonephritis, ● außer Zyl. und interstitieller Fibrose kein pathol. Befund, Z = Z. n. akutem Nierenversagen (klinische Angabe)

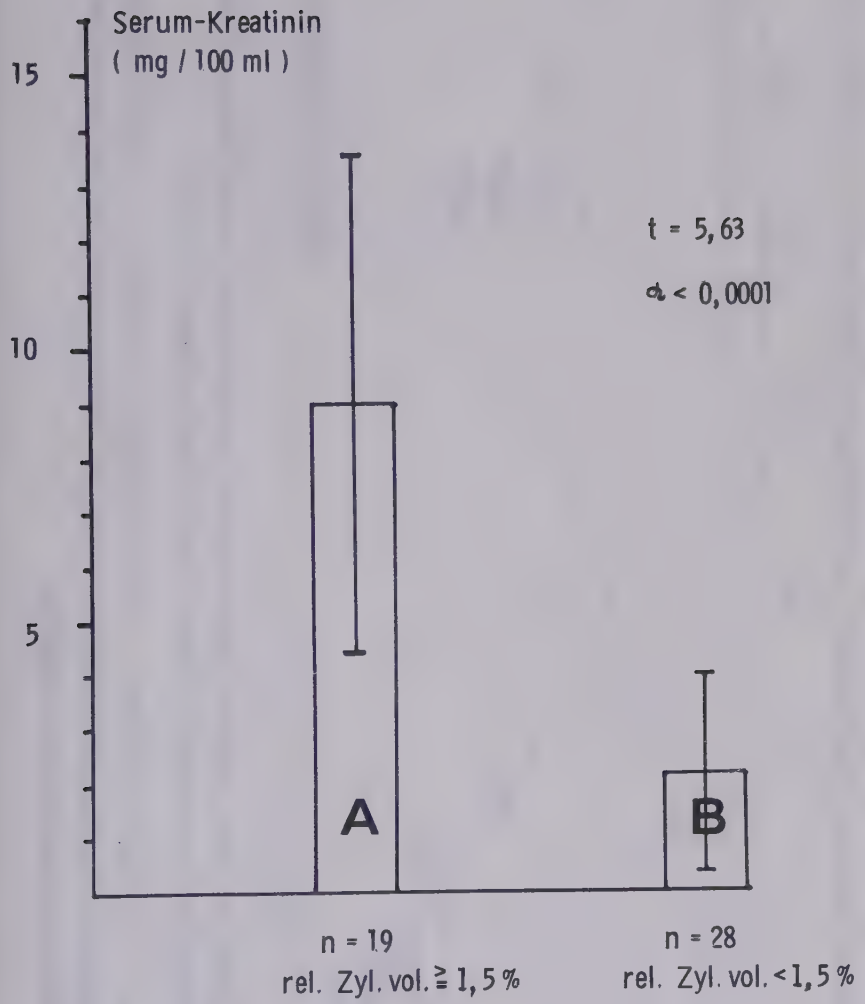

Abb. 12 - Statistischer Mittelwertvergleich

Mittlere terminale Serum-Kreatinin-Konzentration bei Nieren mit zahlreichen Zylindern (Gruppe A, rel. Zylindervolumen ≧ 1,5 %) und Nieren mit wenigen bzw. keinen Zylindern (Gruppe B, rel. Zylindervolumen < 1,

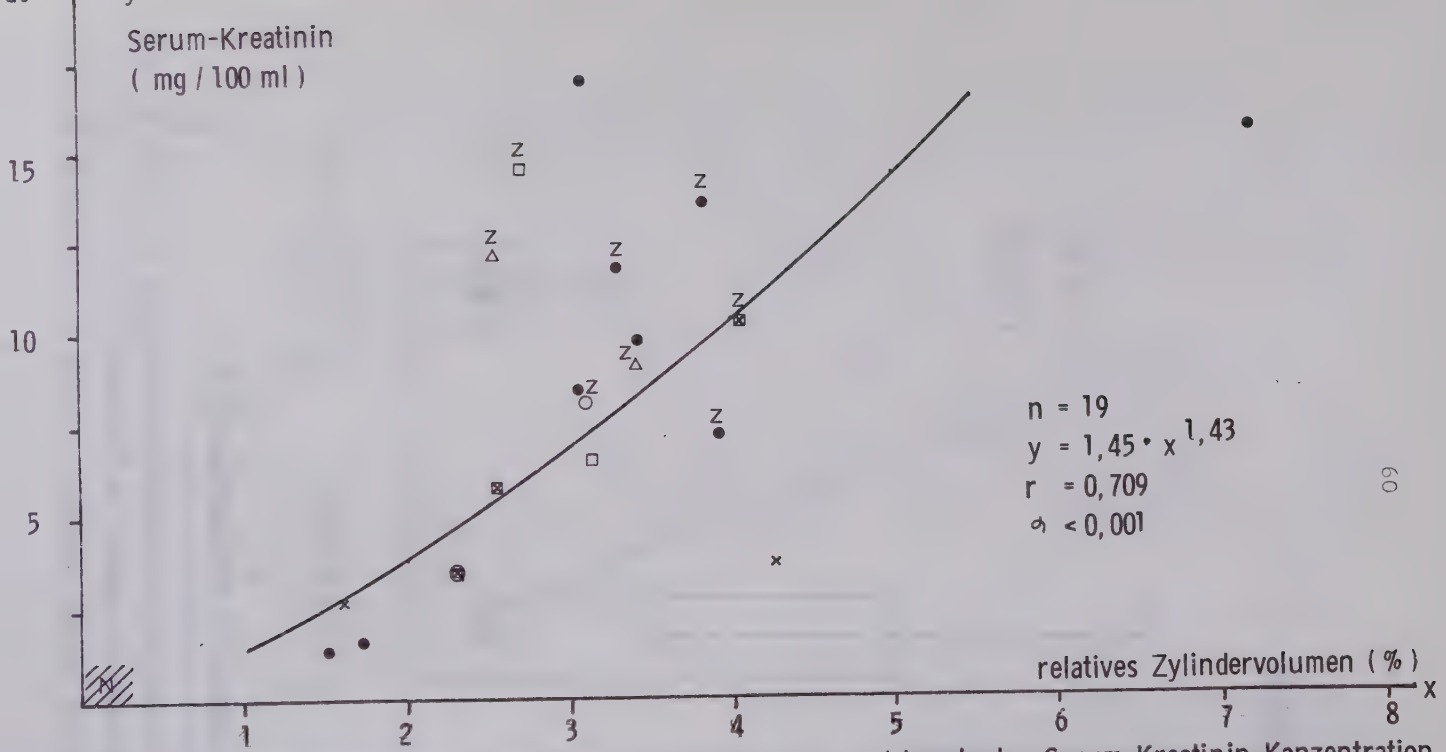

Abb. 13 - Korrelation zwischen relativem Zylindervolumen und terminaler Serum-Kreatinin-Konzentration bei Plasmocytomnieren mit zahlreichen Zylindern (rel. Zylindervolumen ≧ 1,5 %).

Zeichenerklärung: × Plasmocytominfiltrate, □ Nephrocalcinose, O Amyloidose, △ lobuläre Glomerulonephritis, ● außer typischen Zylindern, interstitieller Fibrose und Tubulusatrophie kein pathologischer Befund, z = Z n. akutem Nierenversagen (klinische Angabe).

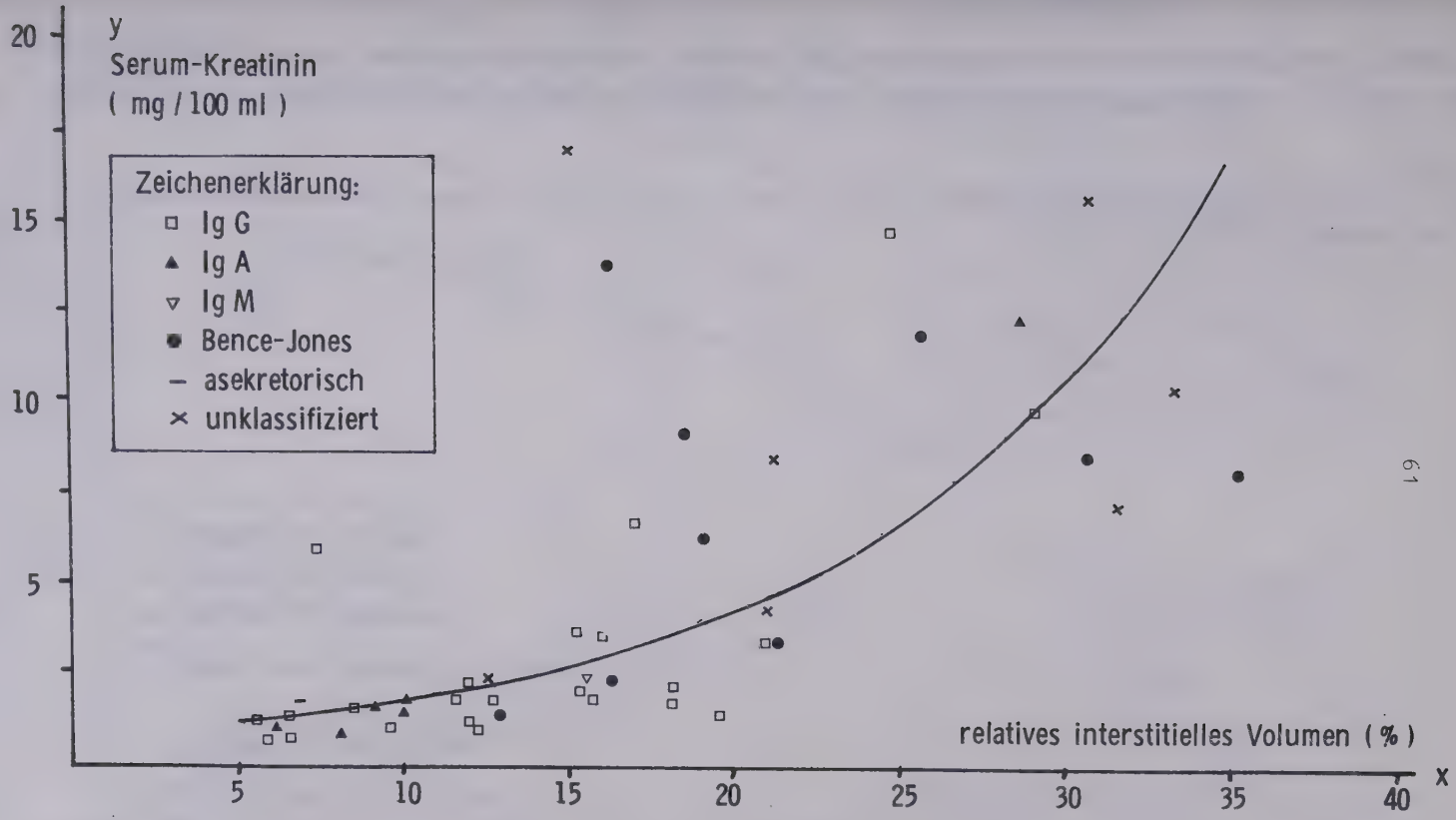

Abb. 14 - Beziehungen zwischen Plasmocytomtyp, relativem interstitiellem Volumen (x-Achse) und Serum-Kreatinin-Konzentration (y-Achse) bei Fällen ohne akutes Nierenversagen.

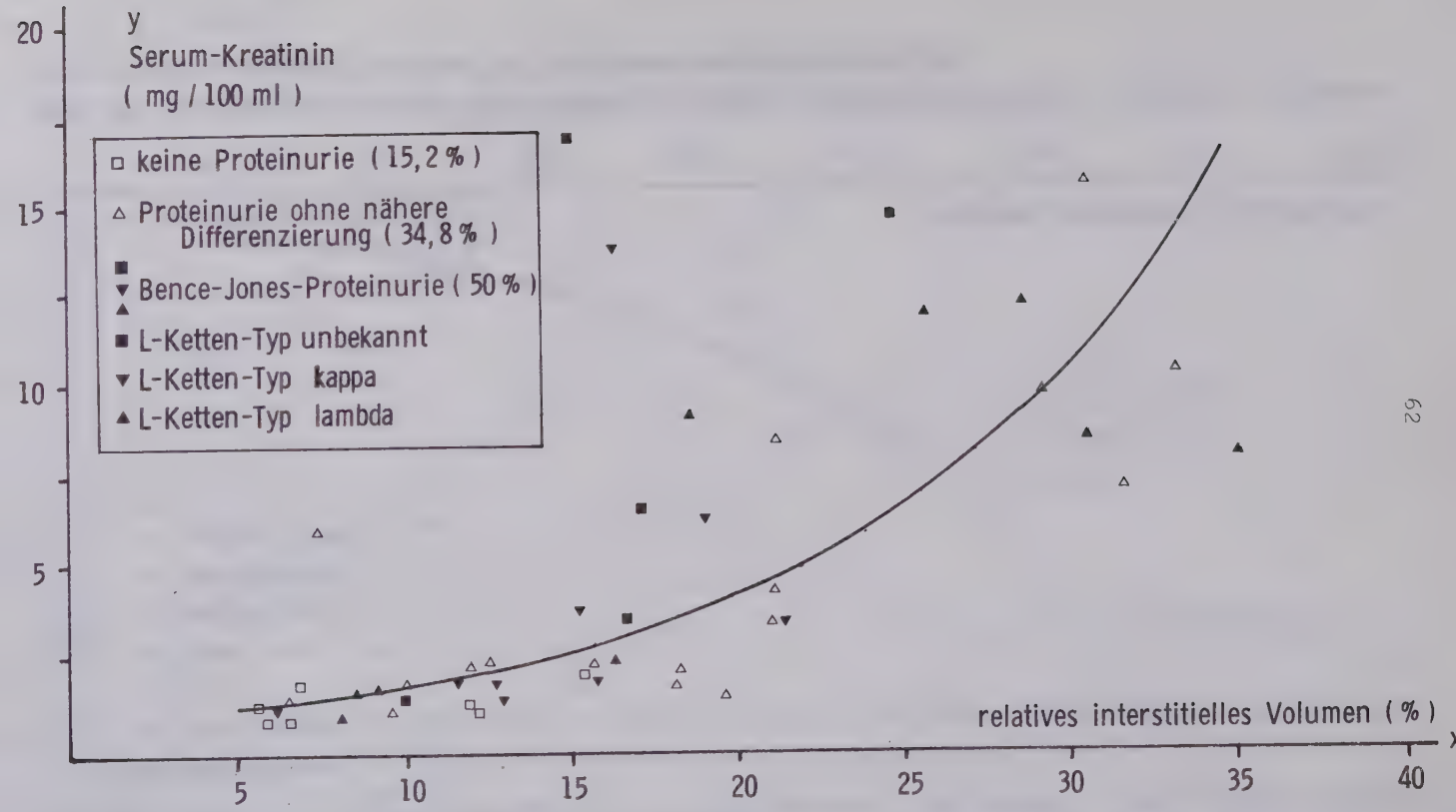

Abb. 15 - Beziehungen zwischen Bence-Jones-Proteinurie, relativem interstitiellem Volumen (x-Achse) und terminaler Serum-Kreatinin-Konzentration (y-Achse) bei Plasmocytomkranken ohne akutes Nierenversagen.

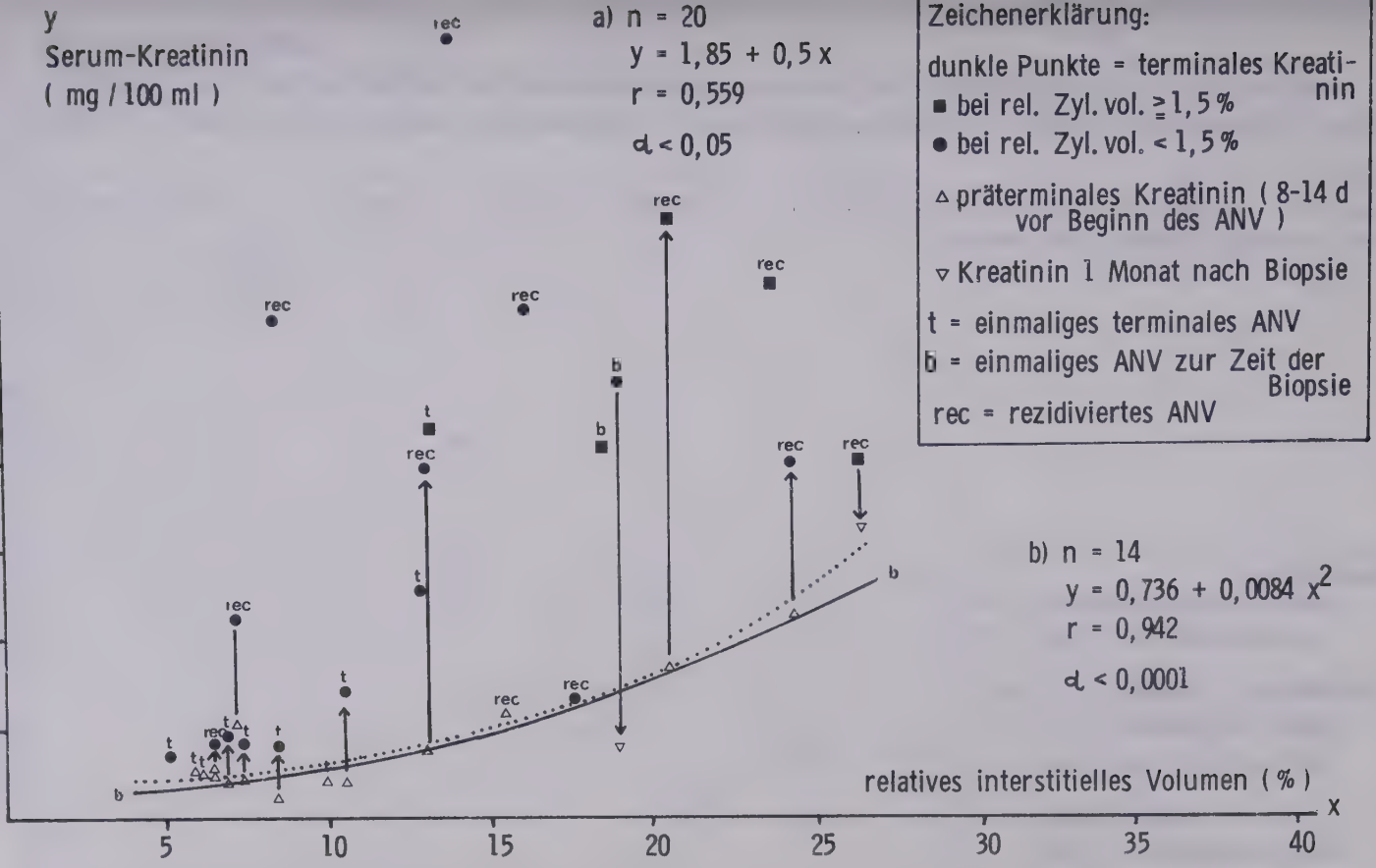

Abb. 16 - Korrelation zwischen relativem interstitiellem Volumen (x-Achse) und a) terminaler bzw. b) präterminaler Serum-Kreatinin-Konzentration (y-Achse) bei Plasmocytomkranken mit akutem Nierenversagen. Die gepunktete Kurve bezeichnet zum Vergleich die entsprechende Regressionsfunktion bei Fällen ohne

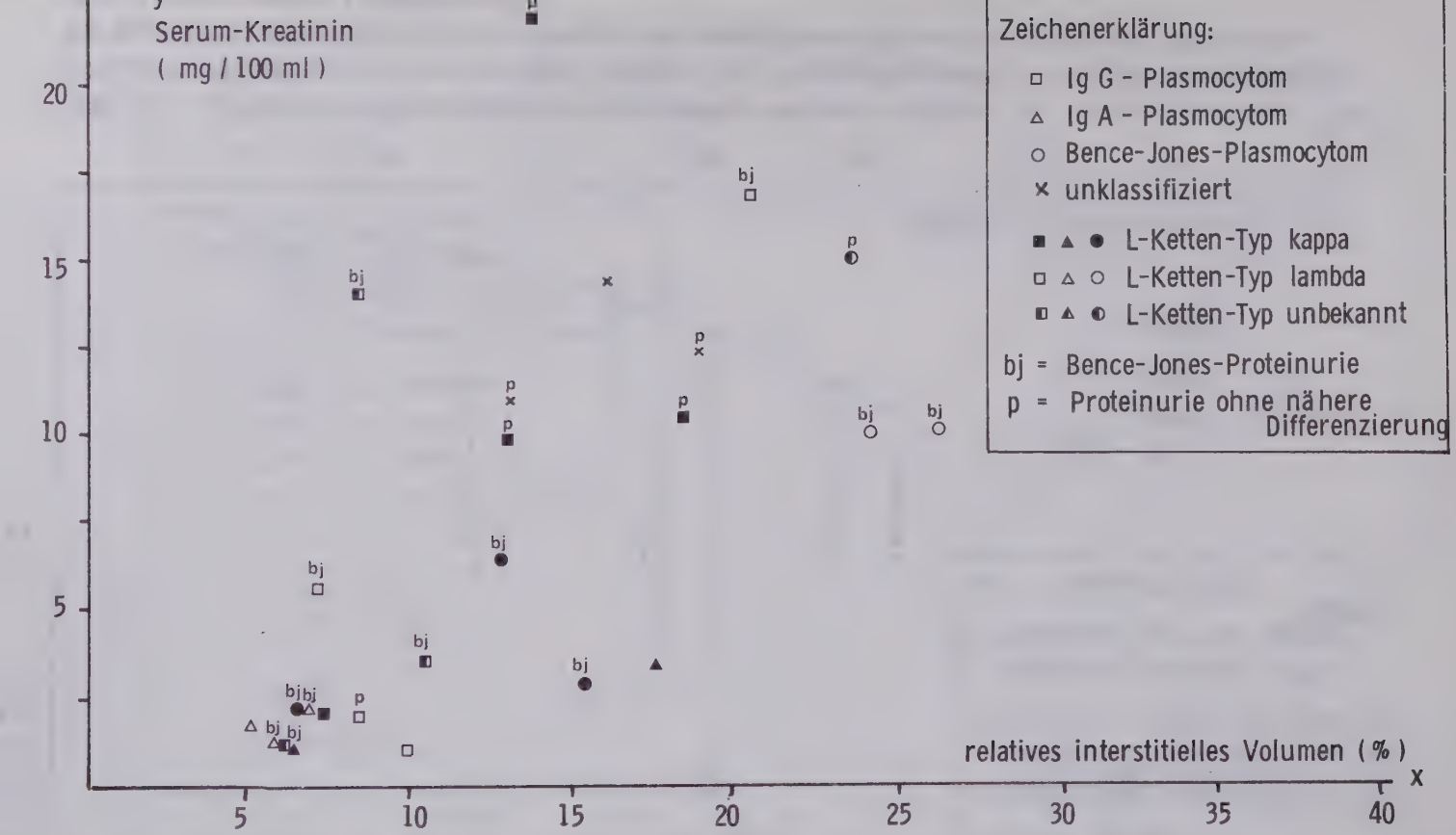

Abb. 17 - Beziehungen zwischen Plasmocytomtyp, Bence-Jones-Proteinurie, relativem interstitiellem Volumen (x-Achse) und letztverfügbarem Serum-Kreatininwert (y-Achse) bei Plasmocytomfällen mit Zeichen des akuten Nierenversagens.

TABELLE 1 - HÄUFIGKEIT PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER NIERENBEFUNDE BEI 102 PLASMOCYTOMPATIENTEN

	Häufigkeit in % der Fälle							χ^2 - Vierfeldertest (Unterschiede zwischen IgG und Bence-Jones)	
	Total n=102	Ig G n=51	Ig A n=15	Ig M n=2	Bence-Jones n=17	asekretorisch n=2	unklassifiziert n=15	χ^2	d
Zylinder insgesamt	97,1 %	98 %	100 %	100 %	94 %	100 %	93 %		> 0,05
Zylinder "hart", lamelliert	47,1 %	37 %	53 %	50 %	76 %	0 %	47 %	7,870	< 0,01
Chromoproteinzylinder	19,6 %	12 %	27 %	0 %	18 %	0 %	47 %		> 0,05
Granulocyten um Zyl.	8,8 %	2 %	7 %	0 %	6 %	0 %	40 %		> 0,05
Riesenzellen um Zyl.	33,3 %	20 %	40 %	0 %	65 %	0 %	47 %	12,148	< 0,001
Riesenzellen um Kristalle	3,9 %	2 %	0 %	0 %	6 %	50 %	7 %		> 0,05
interstitielle Fibrose, diffus	52,0 %	43 %	40 %	50 %	82 %	0 %	67 %	7,870	< 0,01
Tubulusatrophie, diffus	37,3 %	25 %	27 %	50 %	71 %	0 %	60 %	11,154	< 0,001
interstit. Fibrose u. Tubulusatrophie, herdförmig	27,5 %	31 %	33 %	50 %	12 %	0 %	27 %		> 0,05
hyalintropfige Eiweißspeicherung	31,4 %	27 %	27 %	0 %	47 %	0 %	40 %	2,240	> 0,05

lumina									
eichen des ANV	32,0 %	26 %	50 %	0 %	43 %	0 %	42 %	1,437	> 0,05
smotische Nephrose	11,8 %	6 %	14 %	0 %	18 %	0 %	27 %		> 0,05
undzellinfiltrate, nur juxtamedullär	15,7 %	14 %	27 %	0 %	12 %	0 %	20 %		> 0,05
undzellinfiltrate, diffus	32,4 %	18 %	27 %	0 %	65 %	0 %	60 %	11,612	< 0,001
ranulocytäre Infiltr.	5,9 %	6 %	7 %	0 %	0 %	0 %	14 %		> 0,05
ikroabszesse	2,9 %	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	7 %		> 0,05
lasmocytominfiltrate	14,7 %	12 %	14 %	0 %	24 %	50 %	14 %	1,407	> 0,05
myloidose insgesamt	9,8 %	6 %	14 %	0 %	24 %	0 %	7 %	4,300	< 0,05
lomeruläre Amyloid-ablagerung	2,9 %	2 %	7 %	0 %	6 %	0 %	0 %		> 0,05
lomeruläre Noduli ohne Diabetes mell.	3,9 %	2 %	7 %	0 %	12 %	0 %	0 %	2,900	> 0,05
enigne Nephrosklerose	45,1 %	43 %	60 %	100 %	29 %	50 %	47 %		> 0,05
vaskuläre Schrumpf-niere	4,9 %	8 %	0 %	0 %	6 %	0 %	0 %		> 0,05
Hydronephrose	2,9 %	2 %	7 %	50 %	0 %	0 %	0 %		> 0,05
normale Niere	14,7 %	24 %	7 %	0 %	6 %	50 %	0 %	4,300	< 0,05

BELLE 2 - REGRESSIONSANALYSEN UND KORRELATIONEN

LLEKTIV	X-ACHSE	Y-ACHSE	X / Y	FUNKTION	KORRELA-TIONSKOEF-FIZIENT	IRRTUMS-WAHRSCHEIN-LICHKEIT
Gruppe 1	relatives	terminale	linear (lin/lin)	$y = -1,67 + 0,39x$	0,674	< 0,0001
ieren ohne	interstitielles	Serum-Kreatinin-	parabolisch I	$y = -2+0,43x-0,001x^2$	0,674	< 0,0001
ichen des	Volumen (%)	Konzentration	exponential (lin/log)	$y = 0,65 \cdot e^{0,09x}$	0,767	< 0,0001
V)		(mg/100ml)	parabolischII (log/log)	$y = 0,06 \cdot x^{0,58}$	0,762	< 0,0001
= 47	$\bar{x} = 16,6 \pm 8,0$	$\bar{y} = 4,75 \pm 4,6$				
Gruppe 1	mittlere	terminale	linear (lin/lin)	$y = 13,31 - 12,5x$	- 0,658	< 0,01
ieren ohne	Tubulusepithel-	Serumkreatinin-	parabolisch I	$y = 9,5 - 9,3x^2$	- 0,639	< 0,05
V)	fläche	Konzentration	exponential (lin/log)	$y = 25,5 \cdot e^{-2,94x}$	- 0,687	< 0,01
r Biopsien	($10^2 \mu m^2$)	(mg/100ml)	parabolischII (log/log)	$y = 1,67 \cdot x^{-1,7}$	- 0,676	< 0,01
= 14	$\bar{x} = 0,61 \pm 0,2$	$\bar{y} = 5,64 \pm 3,85$				
Gruppe 1a	relatives	terminale	linear (lin/lin)	$y = -1,06 + 0,24x$	0,796	< 0,0001
ieren ohne	interstitielles	Serumkreatinin-	parabolisch I	$y = 1,62-0,17x+0,013x^2$	0,872	< 0,0001
V, relatives	Volumen (%)	Konzentration	exponential (lin/log)	$y = 0,55 \cdot e^{0,086x}$	0,822	< 0,0001
Zindervol.		(mg/100 ml)	parabolischII (log/log)	$y = 0,124 \cdot x^{1,05}$	0,773	< 0,0001
1,5 %)						
= 28	$\bar{x} = 13,3 \pm 5,9$	$\bar{y} = 2,13 \pm 1,79$				

Gruppe 1b Nieren ohne NV, rel. yl.vol.≥1,5%) = 19	relatives interstitielles Volumen (%) $\bar{x} = 21,4 \pm 8,4$	terminale Serumkreatinin- Konzentration (mg/100 ml) $\bar{y} = 8,6 \pm 4,8$	linear (lin/lin) parabolisch I exponential (lin/log) parabolischII (log/log)	$y = 3,14 + 0,26x$ $y = 5,89 + 5,17x^2$ $y = 2,4 \cdot e^{0,05x}$ $y = 0,36 \cdot x^{0,99}$	0,446 0,395 0,555 0,589	< 0,05 > 0,05 < o,05 < 0,01
) Gruppe 1b Nieren ohne NV, rel.Zyl. ol. ≥ 1,5 %) = 19	relatives Zylinder- volumen (%) $\bar{x} = 3,2 \pm 1,2$	terminale Serumkreatinin- Konzentration (mg/100 ml) $\bar{y} = 8,6 \pm 4,8$	linear (lin/lin) parabolisch I exponential (lin/log) parabolischII (log/log)	$y = 1,82 + 2,13x$ $y = 6,09 + 0,22x^2$ $y = 2,26 \cdot e^{0,35x}$ $y = 1,45 \cdot x^{1,43}$	0,554 0,476 0,587 0,709	< 0,05 < 0,05 < 0,01 < 0,001
) Gruppe 2 Nieren mit eichen des N V) = 14	relatives interstitielles Volumen (%) $\bar{x} = 10,6 \pm 5,7$	praeterminale Serumkreatinin- Konzentration (mg/100 ml) $\bar{y} = 1,9 \pm 1,5$	linear (lin/lin) parabolisch I exponential (lin/log) parabolischII (log/log)	$y = -0,58 + 0,24x$ $y = 0,74 + 0,0084x^2$ $y = 0,58 \cdot e^{0,09x}$ $y = 0,13 \cdot x^{1,1}$	0,913 0,942 0,830 0,781	< 0,001 < 0,0001 < 0,001 < 0,001
) Gruppe 2 (Nieren mit Zeichen des N V) = 22	relatives Zylinder- volumen (%) $\bar{x} = 1,7 \pm 2,63$	terminale Serumkreatinin- Konzentration (mg/100 ml) $\bar{y} = 8,43 \pm 5,97$	linear (lin/lin) parabolisch I exponential (lin/log) parabolischII	$y = 7,0 + 0,83x$ $y = 7,58 + 0,09x^2$ $y = 4,8 \cdot e^{0,14x}$ (Rechnung nicht durchführbar)	0,366 0,308 0,406	> 0,05 > 0,05 > 0,05

TABELLE 3 - STATISTISCHER MITTELWERTGERGLEICH: BEZIEHUNGEN ZWISCHEN BENCE-JONES-PROTEINURIE, NIERENFUNKTION UND -STRUKTUR

Testgröße	Mittelwert Gruppe A	Mittelwert Gruppe B	t-Test	Irrtumswahrschlichkei
	Nachgewiesene BJ-Proteinurie n = 23	Ausgeschlossene BJ-Proteinurie n = 7		
1. terminale Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/100 ml)	5,82 ± 5,11	1,2 ± 0,51	4,27	< 0,0
2. rel.interstitielles Volumen (%)	17,23 ± 7,52	9,32 ± 3,94	3,66	< 0,0
3. rel.Zylindervolumen (%)	1,87 ± 1,96	0,49 ± 0,52	3,79	< 0,0
	BJ-Proteinurie Typ kappa n = 10	BJ-Proteinurie Typ lambda n = 9		
1. terminale Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/100 ml)	3,61 ± 3,9	6,24 ± 4,7	1,32	> 0,0
2. rel.interstitielles Volumen (%)	14,16 ± 4,4	20,14 ± 10,25	1,62	> 0,0
3. rel.Zylindervolumen (%)	1,51 ± 1,64	2,05 ± 1,21	0,78	> 0,0

Fälle mit Zeichen des akuten Nierenversagens wurden nicht mitgewert

TABELLE 4 - STATISTISCHER MITTELWERTVERGLEICH ZWISCHEN FÄLLEN MIT EINMALIGEM TERMINALEM UND FÄLLEN MIT REZIDIVIERTEM AKUTEN NIERENVERSAGEN

Testgröße	Mittelwert Gruppe A	Mittelwert Gruppe B	t-Test	Irrtumswahrscheinlichkeit α
	terminales ANV	rezidiviertes ANV		
1. terminale Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/100ml)	4,20 ± 3,45 n = 7	11,25 ± 5,96 n = 11	3,17	< 0,01
2. rel. interstitielles Volumen (%)	8,41 ± 2,61 n = 11	16,11 ± 6,78 n = 12	3,65	< 0,01
3. rel. Zylindervolumen (%)	0,66 ± 0,72 n = 8	2,09 ± 2,99 n = 11	1,52	> 0,05

TABELLE 5 - STATISTISCHER MITTELWERTVERGLEICH: TERMINALE SERUM-KREATININ-KONZENTRATION BEI FÄLLEN MIT UND OHNE NEPHROCALCINOSE BZW. PLASMOCYTOMINFILTRATEN DER NIERE

Mittlere terminale Serum-Kreatinin-Konzentration		t-Test	Irrtumswahrscheinlichkeit α
A) Fälle mit Nephrocalcinose n = 10	B) Fälle ohne Nephrocalcinose n = 37		
5,17 ± 4,37	4,64 ± 4,71	0,34	> 0,05
A) Fälle mit Plasmocytominfiltraten n = 9	B) Fälle ohne Plasmocytominfiltrate n = 38		
3,77 ± 2,86	4,98 ± 4,71	0,98	> 0,05

Fälle mit Zeichen des akuten Nierenversagens wurden nicht mitgewertet.

Herrn Professor Dr. A. Bohle danke ich herzlich
für die Unterstützung vorliegender Arbeit
durch ständigen Ansporn, Rat und Gedankenaustausch.
Weiteren Dank schulde ich meinen Kollegen im
Pathologischen Institut, insbesondere Herrn
Dr. Grumbach und Herrn Dr. von Gise.

Lebenslauf

Am 18. März 1949 wurde ich, Dietrich Heinrich-Eckart Schlodder, als Sohn des Gärtnermeisters Hans-Eckart Schlodder und seiner Ehefrau Gudrun, geb. Merbold, in Sonneberg/Thüringen geboren. 1955 bis 1961 besuchte ich in Nürnberg die Rudolf-Steiner-Schule, 1961 bis 1966 das Christian-Ernst-Gymnasium in Erlangen und 1966 bis 1968 das Ignaz-Günther-Gymnasium in Rosenheim, wo ich am 23. 7. 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968 begann ich mit dem Medizinstudium an der Albrecht-Ludwigs-Universität in Freiburg i. Br. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 26. 9. 1969.

Von Oktober 1969 bis April 1971 leistete ich Zivildienst als Krankenpflegehelfer im Diakonissenkrankenhaus in Freiburg. Im Sommersemester 1971 nahm ich das Medizinstudium in Freiburg wieder auf und bestand die ärztliche Vorprüfung am 27. 3. 1973, die ärztliche Prüfung am 7. 12. 1976.

Es folgte eine 17 Monate lange Tätigkeit als Medizinalassistent an der Nervenklinik, der Medizinischen Klinik, der Frauenklinik und Orthopädischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen sowie an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Tübingen.

Oktober 1978 bis September 1980 arbeitete ich als wissenschaftlicher Angestellter am Pathologischen Institut der Universität Tübingen, seit Oktober 1980 bin ich Assistenzarzt an der hiesigen Medizinischen Klinik.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45